SÉRIE A N° 2187
N° D'ORDRE : 3038

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Alfred JOST

1re Thèse. — **Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de Lapin.**

2e Thèse. — **Propositions données par la Faculté.**

Soutenues le 2 juillet 1947, devant la Commission d'examen.

MM. R. LÉVY, *Président.*
P. P. GRASSÉ, *Rapporteur.*
R. COURRIER, *Examinateurs.*
L. GALLIEN, *Examinateurs.*

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VIe)
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

RECHERCHES SUR LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE DE L'EMBRYON DE LAPIN

(*Première Partie* : INTRODUCTION ET EMBRYOLOGIE GÉNITALE NORMALE)

Par A. JOST

(Travail des Laboratoires de Morphologie expérimentale et Endocrinologie du Collège de France et de Physiologie générale du Muséum).

SOMMAIRE

Introduction et historique 1
I. — *Plan des recherches* 15
II. — *Embryologie génitale normale* 16
1. *Différenciation de la gonade et des connexions uro-génitales* 16
A. *Apparition des ébauches génitales* 16
B. *Différenciation des gonades* 16
C. *Les connexions uro-génitales* 19
2. *Différenciation des voies génitales* 19
A. *Edification du canal de Müller* 19
B. *Régression du canal de Müller de l'embryon mâle* 22
C. *Evolution du cordon génital de l'embryon mâle* 24
D. *Régression du canal de Wolff de l'embryon femelle* 32
E. *Développement du vagin* 33
3. *Développement de la prostate et des organes génitaux externes* 41
A. *Région prostatique* 41
B. *Organes génitaux externes* 43
Résumé 44

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

La réalisation du sexe des Vertébrés obéit à un déterminisme génétique précis qui régit les processus de sa différenciation embryonnaire. Mais le sexe génétique de chaque individu se manifeste tardivement au cours de l'organogenèse. Il se précise à partir d'ébauches identiques dans les deux sexes : tout d'abord, se révèle le sexe de la glande génitale; ultérieurement, le tractus génital somatique (conduits génitaux, glandes annexes, organes génitaux externes) acquiert la conformation correspondant au sexe génétique; enfin, à la puberté, on assiste à l'éclosion des caractères sexuels secondaires.

Or, le phénotype sexuel ne répond pas toujours au génotype. Par quelle suite de processus la présence de gènes sexuels déterminés conduit-elle à la réalisation du sexe correspondant ? La première hypothèse importante a été formulée en 1903 par Bouin et Ancel. Ces deux biologistes français venaient de montrer le rôle des cellules interstitielles du testicule dans l'élaboration de l'hormone mâle chez l'adulte ; ils constatèrent que, chez le Porc, ces mêmes « éléments de la glande interstitielle élaborent déjà un matériel considérable dans l'embryon de 3 cm. », c'est-à-dire à un stade très précoce (1). Ils pensèrent que la « sécrétion interne » du testicule embryonnaire « imprime à l'organisme, dès le principe, son cachet caractéristique » et procure aux mâles « les caractères essentiels de leur sexe que ne pourra plus faire disparaître la castration même pratiquée dès la naissance ».

La « théorie hormonale » de la différenciation du sexe a pris un essor considérable à la suite des travaux remarquables de Lillie (1916-1917) et de Keller et Tandler (1916) sur les free-martins : lorsqu'une Vache met bas deux jumeaux de sexe différent, la femelle reste stérile dans près de 90 % des cas (Lillie, 1917). Ses organes génitaux externes sont généralement féminins, et dans les campagnes les free-martins sont le plus souvent considérés comme des femelles stériles. A la dissection, cependant, le sexe est plus difficile à reconnaître : conduits müllériens atrophiés, voies wolffiennes développées, cortex ovarien absent ou réduit et stérile, médulla fréquemment de structure testiculaire, mais stérile. Or, lorsque la femelle est ainsi modifiée, il existe entre les chorions des deux fœtus des anastomoses vasculaires qui permettent l'échange des sangs ; les deux embryons sont unis en parabiose. Keller et Tandler et Lillie expliquèrent la virilisation de la femelle par l'action d'une hormone sécrétée par le mâle durant sa différenciation sexuelle et véhiculée par son sang (2).

Les recherches sur les free-martins sont à l'origine d'un très grand nombre de travaux destinés à analyser le rôle de diverses actions hormonales dans l'histogenèse sexuelle, et dont nous résumerons sommairement les principaux résultats.

(1) Les premières différences entre ovaire et testicule apparaissent dans cette espèce au stade de 25 mm., et les voies génitales commencent à se différencier vers le stade de 5 cm. (Hughes, 1929).

(2) On a trouvé également des cas de free-martin chez le Porc (W. Hughes, 1929). Cette observation est encore assez difficile à comprendre, étant donnée la fréquence des cas d'hermaphrodisme dans cette espèce. Dans d'autres espèces (Mouton, Chèvres), on observe parfois la fusion des chorions embryonnaires, mais sans anastomoses vasculaires : les femelles sont normales (Keller et Tandler, Lillie).

I. — EXPÉRIENCES DE GREFFES OU DE PARABIOSE

1. — GREFFE DE GONADE ADULTE SUR L'EMBRYON

Les résultats positifs rapportés par MINOURA (1921), sur l'embryon de Poulet, ont été sévèrement critiqués et doivent être abandonnés (WILLIER et YUH, 1928 ; BRADLEY, 1941). WITSCHI (1927 *a*) a enregistré également un insuccès sur la Grenouille ; alors qu'UCHIDA (1937) aurait réussi à masculiniser des larves semi-différenciées d'*Hynobius* par des greffes de testicule adulte (1).

2. — GREFFE DE TISSU EMBRYONNAIRE SUR DES ANIMAUX ADULTES OU PRÉPUBÈRES

Des recherches intéressantes ont été réalisées sur les Mammifères (2). BUYSE (1935) transplante les ébauches des gonades, ou toute la partie postérieure d'embryons indifférenciés de Rat (moins de 14 jours) sous la capsule rénale d'adultes des deux sexes. La reprise du greffon est excellente; sur 246 greffes, il se différencie 60 % de testicules, 18 % d'ovaires et 22 % d'ovotestis ou de glandes de sexe indéterminé ; la répartition de ces divers types est absolument sans rapport avec le sexe de l'hôte. Les hormones sexuelles contenues par le sang de l'adulte n'ont pas eu d'effet sur la différenciation sexuelle des ébauches greffées.

C. R. MOORE et D. PRICE (1942) portent sous la peau de jeunes Rats, castrés ou non, des ébauches d'embryons dont le sexe est déjà reconnaissable à la dissection. Ils constatent, comme BUYSE, l'aptitude plus grande des testicules à se développer en greffe; un grand nombre des ovaires implantés se transforment en masses formées surtout d'un stroma contenant quelques tubes ou cordons, ou en organes ressemblant à un testicule stérile et qui renferment des « converted medullary tubules ». Ces modifications n'ont aucun rapport avec le sexe du porte-greffe. On n'observe pas de modification des diverses régions du tractus génital greffé, sous l'action des hormones de l'hôte; mais les auteurs notent ce résultat inattendu : quel que soit le sexe non seulement de l'hôte, mais aussi du greffon, le canal de Wolff greffé a une forte tendance à régresser, alors que fréquemment le canal de Müller se développe et se différencie en oviducte et utérus, même si le greffon a été emprunté à un embryon mâle et si le testicule embryonnaire a été transplanté avec le tractus.

3. — ÉCHANGE D'ÉBAUCHES ENTRE EMBRYONS

HUMPHREY introduisit, en 1929, la méthode des greffes orthotopiques sur l'embryon d'Amblystome : on excise, dans une larve hôte, la région du mésoderme contenant l'ébauche présomptive de la gonade, et on la remplace par un fragment identique prélevé sur un donneur que l'on peut élever pour en con-

(1) Dans les cas négatifs, peut-être le greffon n'a-t-il pas libéré assez d'hormone par manque de gonadostimuline ?

(2) Des essais exécutés par RISLEY (1938, *Anat. Rec.*, 72, p. 101), sur une Tortue du genre *Malaclémys*, ne semblent pas avoir apporté de résultats très concluants.

naître le sexe. Le greffon se développe dans des conditions normales même lorsqu'il s'agit de transplantations hétéroplastiques. Cette méthode a apporté des données comparables à celles qui résultent des expériences de parabiose (v. plus loin).

De nombreux essais de greffes chorio-allantoïdiennes, réalisées sur l'embryon de Poulet, sont restées sans résultat (Willier, 1927, 1933; Corinaldesi, 1927 ; Dennis, 1936). Bradley (1941) pratique sur le Poulet et le Canard des greffes intracœlomiques homoplastiques ou hétéroplastiques (à la 72e heure d'incubation). Le testicule est parfois modifié par l'ovaire.

Récemment, Et. Wolff (1946), en portant dans le cœlome d'hôtes encore plus jeunes (50 h.) des gonades d'âge varié, a obtenu l'inversion sexuelle partielle des testicules des hôtes par les ovaires greffés : la gonade gauche est recouverte par un cortex. Les testicules transplantés agissent surtout sur les gonoductes de l'hôte, en inhibant les canaux de Müller. Dans le Poulet, la sécrétion femelle, celle du sexe hétérogamétique, est dominante. Ces expériences réalisent un véritable free-martinisme chez le Poulet, et montrent que *les deux sexes libèrent une sécrétion active dans la différenciation du sexe.* De plus, les modifications induites par leurs greffons sont de même nature que celles que l'on provoque par les hormones sexuelles (v. plus loin).

4. — PARABIOSE LARVAIRE

Introduite par Burns en 1925, dans l'étude des problèmes posés par les free-martins, la méthode de la parabiose entre larves de Batraciens a apporté un grand nombre de résultats :

a) La sex-ratio attendue de 25 % ♂♂ + 50 % ♂♀ + 25 % ♀♀, les unions étant faites au hasard, a bien été observée par les différents auteurs (1). Dans les paires unisexuées, les deux conjoints se développent normalement; nous ne retiendrons que les unions hétérosexuées.

b) Lorsque les parabiontes sont de même type sexuel (il existe chez les Batraciens des races à tendance gonochorique ou plus ou moins hermaphrodite), *ils commencent généralement par se différencier conformément à leur sexe génétique* (2). D'après Burns (1930 *a* - 1935), le sexe du parabionte dominé est fréquemment inversé dès le début de la différenciation, toute évolution conforme au sexe génétique est supprimée (« direct differentiation » opposée à « delayed inversion »). Humphrey (1936 *b*) admet qu'il peut en être ainsi dans un petit nombre de cas. En général, la dominance de l'un des partenaires sur l'autre survient après le début de la différenciation sexuelle.

c) Dans la grande majorité des cas, le mâle est dominant (3) : sous son influence, les ovaires de la femelle sont réduits et stériles (« free-martin effet » de Witschi) ou transformés dans le sens testiculaire (inversion du sexe), au moins dans une partie de son étendue (4).

d) L'ovaire peut être dominant dans certains cas ; il en résulte, dans le

(1) L'interprétation des premières données de Burns (1925) est discutée (cf. Witschi, Gilbert et Andrew, 1931; Humphrey, 1932, 1936 *b*).

(2) Witschi (1927 *b* et 1931), parabiose ; Humphrey (1927, 1928, 1929), greffes hétéro et orthotopiques, etc.

(3) Witschi (1927 *b*), Witschi et Mc Curdy (1929), Humphrey (1929), Burns (1930), Humphrey (1932), etc.

(4) Witschi (1927 *b*), Witschi et Mc Curdy (1929), Burns (1930), Humphrey (1931 *a*, *b*, *c*), Witschi (1931), Humphrey (1935 *a*, 1936 *a* et *b*), etc.

mâle, une inversion testicule→ovaire, caractérisée par le développement d'un cortex (1).

La dominance femelle est extrêmement nette dans certaines combinaisons hétéroplastiques au cours desquelles on unit une espèce de grande taille, et à croissance rapide, à une forme naine (2). Dans les unions *Amblystoma tigrinum* × *A. maculatum*, le mâle domine toujours dans les combinaisons ♂♀ (Humphrey, 1935 *b*; Witschi, 1937); dans les couples ♀♂, le mâle peut dominer s'il est de race nettement différenciée : le membre dominant de la paire n'est pas nécessairement celui qui se différencie le plus tôt, mais celui dont la sécrétion est la plus puissante (Witschi, 1937). Si le mâle est à tendance moins nettement différenciée, la femelle domine. Les cas de dominance femelle montrent que *l'organisme femelle produit également une substance morphogène au cours de sa différenciation sexuelle.*

e) Witschi et Mc Curdy (1943) ont mis en parabiose des individus de genres différents : *Triturus* et *Amblystoma*. Les gonades de *Triturus* sont très sensibles aux inducteurs sexuels de l'Amblystome, mais ces derniers ne répondent jamais aux facteurs correspondants de *Triturus*. Witschi explique ce fait par une spécificité taxonomique des inducteurs qui seraient des protéines.

f) Les interactions entre les parabiontes sont plus faibles et plus localisées chez les Anoures que chez les Urodèles (Witschi, 1931). Dans le premier cas, l'action du testicule sur l'ovaire diminue rapidement avec la distance qui sépare les deux organes; Witschi admet que les inducteurs sexuels des Anoures diffusent à travers les tissus au lieu d'être transportés par le torrent circulatoire.

g) Humphrey a étudié le sort des ovaires modifiés après ablation du testicule qui a induit les transformations (greffes orthotopiques); ils peuvent prendre une structure testiculaire (Humphrey, 1931 *b*) et produire des spermatozoïdes fécondant; les œufs ainsi obtenus proviennent de deux progéniteurs génétiquement femelles (Humphrey, 1942). Dans les combinaisons parabiotiques *A. tigrinum* ♀ × *A. jeffersonianum* ♂, le mâle est généralement féminisé; dans un couple élevé par Witschi (1937), l'ovaire induit renfermait, à l'âge d'un an, des parties testiculaires d'origine récente, apparues malgré le taux élevé d'hormones sexuelles circulant depuis la puberté de la femelle *tigrinum*. Ces hormones n'ont pas empêché le retour au sexe génétique, qui avait été inhibé par les sécrétions de l'ovaire embryonnaire. Pour Witschi, les inducteurs embryonnaires sont différents des hormones sexuelles de l'adulte.

II. — ACTION DES HORMONES SEXUELLES

Lorsque les hormones sexuelles furent isolées, plusieurs auteurs eurent indépendamment l'idée de vérifier la théorie hormonale du free-martin. Les premiers essais furent réalisés sur le Poulet.

(1) Humphrey (1929), Burns (1930 *b*), Witschi (1931), Humphrey (1936 *b*), etc.

(2) On a utilisé trois espèces qui sont, par ordre de taille et de vitesse de développement décroissantes : *A. tigrinum* (dont l'Axolotl est une variété néoténique), *A. maculatum* (= *punctatum*) et *A. jeffersonianum*, espèce naine.

1. — EMBRYON DE POULET

Des résultats furent apportés presque simultanément par KOZELKA et GALLAGHER (1934), WILLIER, GALLAGHER et KOCH (1935), V. DANTCHAKOFF (juin 1935) et ET. WOLFF et A. GINGLINGER (juin 1935), et complétés dans une série de publications postérieures.

A) ACTION DES ŒSTROGÈNES. — La folliculine, introduite dans l'œuf vers le quatrième jour d'incubation, n'a pas d'effet important sur les femelles, mais transforme les mâles en intersexués que WOLFF et GINGLINGER, dont le travail a été d'emblée le plus précis, classent en quatre groupes de plus en plus féminisés. Ainsi, dans le groupe IV, la glande gauche possède en coupe la structure d'un ovaire typique et les canaux de Müller sont bien développés. Le degré de transformation augmente avec la dose (minimum : 25 γ) (1).

La date d'administration de l'hormone a une importance capitale : passé le huitième jour d'incubation (début de la différenciation sexuelle) la folliculine ne réussit plus à inverser le sexe de la glande, même à forte dose (cf. aussi GAARENSTROOM, 1937). WOLFF et GINGLINGER pensent que les gonades passent successivement par des stades d'indifférence, de réceptivité et enfin de détermination irréversible.

Mais les transformations produites par les hormones sexuelles ne sont pas stables. Malgré la continuation du traitement œstrogène après l'éclosion, les intersexués font retour au sexe génétique, l'hormone ne peut empêcher la régénération de testicules à partir de glandes essentiellement ovariennes (ET. WOLFF, 1936 *b*; DANTCHAKOFF, 1936 *a*).

B) ACTION DES ANDROGÈNES. — Les résultats sont plus variables et ne se traduisent que par une masculinisation partielle des ovaires. *L'androstérone* (WOLFF, 1935, 1936 *a*) et la *déhydro-androstérone* (WILLIER, RAWLES et KOCH, 1938) provoquent l'intersexualité des gonades de tous les Poussins ; ces substances sont à la fois masculinisantes et féminisantes (2). La dose minima est de l'ordre de 0,2 mgr., les modifications sont très fortes avec 1 mgr.

Testostérone : ET. et EM. WOLFF (1937) trouvent également une activité bisexuelle à l'acétate de testostérone sur les leghorns, alors que, pour WILLIER, RAWLES et KOCH (1938), le propionate de testostérone est uniquement masculinisant. C'est également la conclusion qui ressort d'un ensemble de publications de V. DANTCHAKOFF (cf. 1938). Mais la testostérone est beaucoup moins active que l'androstérone, 1,5 à 2 fois moins d'après WOLFF, 2,4 fois moins d'après WILLIER.

Enfin, il est important de retenir que, d'après ET. et EM. WOLFF (1936-1937), les diverses races de Poussins sont inégalement sensibles à une même substance.

(1) Signalons que RIBOULLEAU (1938) a trouvé, dans l'œuf de Poule fécondé normal, des quantités d'œstrogènes plus élevées. D'après ET. WOLFF, ces œstrogènes, contenus surtout dans le jaune de l'œuf, ne sont vraisemblablement pas mobilisés assez tôt par la circulation embryonnaire pour exercer une action féminisante. En 1942, RIDDLE et DUNHAM ont déterminé l'intersexualité de petits Pigeons en injectant l'œstrogène à la femelle avant la ponte : l'hormone passe dans les œufs en quantité suffisante et agira sur l'embryon.

(2) L'expérience est facile à interpréter si l'on opère sur les hybrides Light Sussex ♀ × Rhode Island ♂ (WOLFF, 1936 *a*), ou Barred Rock ♀ × Rhode Island ♂ (WILLIER et coll., 1938) dont la coloration, liée au sexe génétique, persiste même lorsque le sexe du tractus est inversé.

c) Action sur les voies génitales. — La folliculine provoque le développement des oviductes des mâles génétiques; l'androstérone, au contraire, inhibe la plus grande partie de ces organes, ne laissant persister que la partie ostiale (cf. Et. Wolff, 1938). Willier, Rawles et Koch obtiennent le même résultat sur l'embryon femelle; mais, dans leurs expériences, l'androstérone a provoqué la persistance des oviductes dans les mâles.

Et. Wolff (1938) a bien insisté sur les caractères particuliers de l'action des hormones sur les gonoductes, qui subissent des modifications irréversibles : ils sont soit « stabilisés », soit « inhibés » d'une manière définitive.

2. — BATRACIENS

Les premiers essais ont été réalisés par Padoa (1936, etc.) et par Gallien (1937, etc.) qui utilisèrent des méthodes différentes.

a) Androgènes. — Le propionate de testostérone en injection huileuse est puissamment masculinisant : administré avant la différenciation sexuelle, il provoque la formation de testicules parfaits chez les femelles génétiques (Gallien, 1937, 1938, 1944; Burns, 1939 *a*; etc.); donné peu après la métamorphose à des femelles déjà différenciées, il entraîne l'inversion des ovaires en testicules (Foote et Witschi, 1939 ; Gallien, 1944). On peut aussi faire agir l'hormone en solution dans l'eau de l'aquarium (Witschi et Crown, 1937; Foote, 1938, etc.). Cependant, en 1941, Foote a observé une action surtout féminisante de cette hormone sur les gonades d'*Amblystoma opacum*. Il s'agit peut-être d'une question de dose.

L'inversion sexuelle paraît stable : un an après l'éclosion, des Grenouilles masculinisées portaient encore des testicules (Gallien, 1944).

Le traitement retentit également sur les voies génitales : le canal de Wolff est distendu, et les voies müllériennes complètement inhibées (Gallien, 1944) (1). Lorsque le traitement débute après la métamorphose, les canaux de Müller sont hypertrophiés (Foote, 1941).

La *prégnéninolone*, administrée par la voie aqueuse, masculinise complètement les têtards de *Rana pipiens* (Eversole et d'Angelo, 1942) et de *Rana temporaria* (A. Jost, 1943). Elle provoque le développement très précoce des callosités de *Discoglossus pictus* (Gallien, 1945).

La *méthyltestostérone* et la *déhyandrostérone* sont également masculinisantes, mais la seconde substance faiblement (A. Jost, 1945).

b) Œstrogènes. — En injection huileuse, avant la différenciation sexuelle, l'œstradiol oriente l'histogenèse de toutes les gonades dans le sens ovarien (2). Contrairement à l'hormone mâle, elle ne peut inverser le sexe des mâles déjà différenciés ou de femelles masculinisées par la testostérone (Gallien, 1944), peut-être parce que ces femelles n'ont plus trace de cortex. Mais il y a plus, la folliculine ne peut empêcher l'évolution mâle des mâles génétiques d'une race indifférenciée, pourvus d'ovaires au moment du traitement; par ailleurs, l'in-

(1) Foote (1941) note l'inhibition des canaux de Müller au cours d'expériences dans lesquelles la gonade était féminisée. Cette observation peut donner à penser que l'inhibition des voies femelles est un effet direct de l'hormone et non pas une conséquence de la masculinisation de gonades.

(2) Féminisation des mâles génétiques d'*Amblystoma punctatum* (150 γ, Burns, 1938), de *Rana catesbiana* (Puckett, 1940), de *Rana temporaria* (65. U. I., Gallien, 1941), etc.

version sexuelle provoquée par l'œstrogène n'est pas stable, il y a retour au sexe génétique même si le traitement est continué (GALLIEN, 1944).

L'œstrogène provoque l'hypertrophie des canaux de Müller, et, en outre, une certaine hyperplasie des canaux de Wolff (GALLIEN, 1944).

PADOA (1936, 1938) élève les têtards dans une solution aqueuse de folliculine : les femelles sont toutes masculinisées, résultat « paradoxal ». GALLIEN (1941) compare l'effet d'une même préparation d'œstradiol soit en injection huileuse (65 U. I. par têtard), soit en solution dans l'eau de l'aquarium (45 mgr. pour 15 litres), et attribue l'action paradoxale à la méthode d'administration. PADOA (1942) précise davantage en montrant l'importance primordiale de la dose : lorsqu'elle est faible (30 γ par litre), les têtards sont féminisés; lorsqu'elle est élevée (250 γ), ils sont masculinisés.

c) LA PROGESTÉRONE peut aussi masculiniser les têtards (PADOA, 1942). VANNINI (1945-1946) estime que l'hormone est virilisante parce qu'elle inhibe le cortex, libérant ainsi la médulla, alors que la testostérone stimule cette médulla qui prend le pas sur le cortex.

d) L'ACÉTATE DE DÉSOXYCORTICOSTÉRONE est féminisant (PADOA, 1942) et, selon VANNINI (1944, 1946), inhibe la médulla, alors que la folliculine favorise directement le cortex.

En conclusion, les hormones sexuelles peuvent inverser totalement la marche de la différenciation sexuelle des Batraciens, mais une même substance est masculinisante ou féminisante suivant la dose. D'autre part, selon VANNINI, bien que se traduisant par un même effet, le mode d'action de deux stéroïdes distincts peut être différent (stimulation ou inhibition de l'un des constituants de la gonade).

3. — POISSONS ET REPTILES

On est également parvenu à modifier l'histogenèse sexuelle dans ces deux classes sous l'influence des hormones. Nous ne ferons que rappeler quelques travaux qui ont permis d'atteindre la gonade : féminisation de l'alevin de Truite irrisée (PADOA, 1938, 1939); de *Lebistes reticulatus* (BERKOWITZ, 1937); masculinisation de *Xiphophorus Helleri* nouveau-né (RÉGNIER, 1938) ou adulte (WITSCHI et CROWN, 1937); intersexualité de la gonade d'embryons de Tortue (RISLEY, 1940), etc.

4. — MAMMIFÈRES

Les Mammifères se distinguent nettement des autres classes de Vertébrés parce que, jusqu'à présent, on n'a pas réussi à modifier leur gonade sous l'action des hormones sexuelles.

a) LES MARSUPIAUX, l'Opossum en particulier, constituent un remarquable matériel d'étude, car les petits sont mis au jour au moment où va commencer la différenciation sexuelle qui a lieu dans la poche marsupiale; là, on peut aisément les soumettre à un traitement hormonal (BURNS, 1939; MOORE, 1939).

Dans ces conditions, ni le propionate de testostérone, ni l'œstradiol n'altèrent la structure fondamentale de la gonade. Le traitement débute parfois le jour de la naissance, souvent le 2^e ou le 4^e jour.

Les hormones retentissent au contraire sur la différenciation des voies géni-

tales .Le propionate de testostérone masculinise les femelles : à côté des dérivés müllériens non inhibés, il existe des canaux de Wolff aussi développés que chez le mâle normal, un épididyme, des glandes prostatiques, un phallus hypertrophié (1). D'après Burns (1942-1945), l'action sur les gonoductes varie avec la dose. Uniquement masculinisante, à faible dose, la même substance est bisexuelle, à forte dose : dans les deux sexes, on trouve côte à côte les canaux de Wolff et les canaux de Müller hypertrophiés. L'hormone mâle a-t-elle entraîné la persistance de ces canaux chez le mâle ou a-t-elle seulement hypertrophié des vestiges normalement présents ? D'après les données de l'auteur, il semble que chez les témoins, même à 50 jours, il subsiste des restes müllériens importants. Par ailleurs, le propionate de testostérone entraîne une certaine métaplasie de l'épithélium du sinus uro-génital, comme une faible dose d'œstrogène (Burns, 1939).

L'œstradiol est mal supporté, car il provoque une intense kératinisation du sinus uro-génital, dont l'obstruction détermine une rétention urinaire; il est surtout féminisant : persistance des canaux de Müller dans les deux sexes, inhibition de la prostate du mâle, etc. Cependant, l'œstrogène favorise le développement des canaux de Wolff dans les deux sexes (Moore, 1939).

Burns a analysé en détail les réactions du tractus génital aux hormones, et a noté en particulier que les dérivés du sinus uro-génital répondent par une kératinisation aux œstrogènes; cette réaction offre ainsi un moyen commode de les reconnaître (Burns, 1940).

Enfin, d'après Burns (1942), dans le développement de chaque ébauche interviennent des facteurs internes « zygotiques » et hormonaux; ainsi la prostate d'une femelle traitée par le propionate de testostérone est toujours moins développée que celle d'un mâle traité de la même manière. De telles expériences ne seraient absolument démonstratives que si elles étaient effectuées sur des castrats. Greene et ses collaborateurs (1942), observant de telles différences chez le Rat, les ont expliquées par l'intervention des sécrétions génitales embryonnaires.

b) Placentaires. — Le problème se complique dans ce groupe du fait que la différenciation sexuelle a lieu pendant la vie intra-utérine. On a fait parvenir l'hormone au fœtus soit par injection directe à travers la paroi utérine, soit par la voie placentaire, en l'administrant à la femelle pleine.

a) *Injection d'hormones dans les annexes du fœtus « in utero ».* — Cette technique appliquée au Cobaye par V. Dantchakoff (1936 à 1939), permit pour la première fois d'obtenir l'intersexualité expérimentale de l'embryon des Mammifères. L'auteur donne 0,5 mgr. de propionate de testostérone le 20e jour ou le 22e jour de gestation, et une seconde dose de 3 mgr. cinq ou six jours après. L'histogenèse sexuelle des embryons femelles étudiés le 40e ou le 50e jour est profondément modifiée : à côté des voies femelles non inhibées (ovaire, oviducte, cornes utérines), on trouve les voies génitales mâles; de volumineux canaux déférents sortent d'un épididyme bien développé et longent les cornes utérines; les ovaires ont subi une migration dans l'abdomen, à la manière des testicules. L'urètre est de type mâle et porte une prostate, alors que la partie inférieure

(1) Le marsupium et le scrotum ne répondent pas aux hormones au cours de ces expériences. Burns a supposé que ces organes relevaient de facteurs génétiques locaux et non des hormones. Cependant, Bolliger (*Nature*, t. 150, 1942) a décrit le passage du scrotum au marsupium sous l'influence de la folliculine, chez *Trichosurus vulpecula* (Diprotodonte).

du vagin est absente. Les vésicules séminales, d'abord passées inaperçues (1936 *c*, 1937 *a*) sont peu développées (1937 *b*).

V. DANTCHAKOFF estime qu'après la naissance, « les épididymes et les canaux déférents finissent par disparaître »; cette conclusion n'a pas été confirmée.

Comparant l'intersexualité réalisée chez le Cobaye et l'état des free-martins naturels, V. DANTCHAKOFF pense que « le facteur déterminant, dans les conditions expérimentales ou naturelles, la production de free-martins est une substance chimique pure, l'hormone mâle » (1937 *a*). Il existe cependant plusieurs différences, dont une essentielle, entre l'intersexué expérimental et le free-martin naturel : l'ovaire n'est modifié et stérilisé que dans le second. Cette divergence tiendrait à ce que l'hormone mâle, injectée au petit Cobaye le 20e jour, serait trop tard venue (1).

Récemment, V. DANTCHAKOFF a répété sur le Singe ses expériences faites sur le Cobaye.

b) *Injection d'hormones à la mère gestante.* — En août 1937, GREENE et IVY déterminent de cette manière l'intersexualité d'embryons femelles de Rat et inaugurent une importante série de recherches.

La testostérone et le propionate de testostérone, injectés à la Rate pleine, durant la deuxième moitié de la gestation (GREENE et IVY, 1937; GREENE, BURRIL et IVY, 1938 *a, c,* 1939 *b*), affectent peu les mâles, tandis que les femelles sont masculinisées : elles portent des voies mâles bien différenciées à côté des conduits femelles et d'ovaires de structure normale. Le sinus uro-génital est virilisé (développement de la prostate, absence du vagin) et les organes génitaux externes sont mâles ou hypospades. Le degré de masculinisation dépend en effet de la dose d'androgène et de la date du traitement. Fréquemment, la réponse des gonoductes est dissymétrique, le canal de Wolff gauche de la femelle est plus sensible aux androgènes que le droit; dans les free-martins naturels, le canal de Wolff gauche est également plus développé que le droit dans bien des cas (BISSONNETTE, 1924). La dissymétrie est en sens inverse lorsqu'on étudie l'effet des œstrogènes sur le mâle (BURRILL, GREENE et IVY, 1940).

Dès le mois de décembre 1937, les résultats des auteurs américains étaient confirmés sur le Rat par HAMILTON et GARDNER, et étendus au cas de la Souris par A. RAYNAUD qui poursuivit, entre 1937 et 1942, une minutieuse et importante étude de l'embryologie génitale normale et expérimentale de la Souris. D'autres données sont apportées par TURNER (1939-1940) sur la Souris, JOST (1942, 1943 *b*) sur le Lapin, MOMBAERTS (1944) sur le Hérisson, BRUNNER et WITCHI (1940) sur le Hamster, GODET (1946) sur la Taupe, RAYNAUD (1947) sur le Mulot.

Dans l'ensemble, les dérivés müllériens et les ovaires sont peu modifiés. Chez le Rat, les canaux de Müller ne sont qu'exceptionnellement lésés (GREENE, BURRIL et IVY, 1938) ; chez la Souris, seules les fortes doses inhibent la fusion

(1) En avril 1939 (*C. R. Soc. Biol.*, t. 130), l'auteur a rapporté le cas d'embryons injectés à partir du 10e ou du 13e jour et dont trois portaient des ovotestis. Mme V. DANTCHAKOFF a bien voulu nous dire, au cours d'un colloque tenu au Collège de France le 20 février 1947, en présence de MM. ANCEL, CARIDROIT, CAULLERY, COURRIER, GIROUX, JOST, LACASSAGNE et RAYNAUD, que ces résultats ne devaient pas être considérés comme acquis, et qu'elle estime que le propionate de testostérone est incapable d'inverser le sexe de la gonade de l'embryon des Mammifères. La même opinion est exprimée dans une note publiée vers le même moment dans les *C. R. de la Soc. de Biol.* (1947, t. 141, p. 69).

en un corps utérin de la partie postérieure de ces conduits (Raynaud, 1941, 1942 *b*). Par contre, les quatre embryons de Hérisson intersexués décrits par Mombaerts portent des canaux de Müller tronçonnés.

Les organes mâles développés chez les femelles intersexuées persistent après la naissance (Greene et Ivy, 1937; Raynaud, 1938; Turner, 1939) et sont capables, sous l'influence d'une stimulation hormonale, d'acquérir une différenciation glandulaire aussi poussée que celle des mêmes organes chez le mâle normal, ce qui illustre la bipotentialité du soma (cf. Raynaud, 1938, 1942 *b*) (1).

D'autres androgènes possèdent sur la différenciation sexuelle une action qualitativement semblable à celle de la testostérone ; mais, d'après Burrill et Greene (1939), pour obtenir le degré maximum de masculinisation, en agissant avant le 16e jour, il faut au moins :

5 mgr. de propionate de testostérone.
39,5 mgr. de testostérone.
87,5 mgr. d'androstène-dione.
100 mgr. d'androstérone.
180 mgr. de déhydroandrostérone.

Des doses beaucoup plus élevées ne produisent pas de changements plus marqués, mais l'effet diminue si le traitement débute après le 16e jour, date à laquelle s'amorce la régression des canaux de Wolff de la femelle. Chez la Souris, d'après Raynaud (1942 *b*), il suffit de 5 mgr. de propionate de testostérone avant le 16e jour pour assurer le développement complet des canaux de Wolff dans la plupart des femelles ; une dose de 12,5 mgr. modifie toutes les femelles de cette manière, mais il faut 25 mgr. pour que leurs voies mâles soient aussi développées que celles des mâles.

Les extraits de testicule de fœtus de Veau ont-ils sur l'embryon une action différente de celle des hormones sexuelles synthétiques et plus voisine de celle qu'exerce le partenaire mâle du free-martin ? De tels extraits, injectés par Raynaud (1942 *b*) à la Souris pleine, n'ont eu qu'un effet très faible (rudiment d'épididyme) ; cependant, le cortex ovarien de deux fœtus présente des anomalies qui traduisent peut-être le pouvoir de ces extraits.

Œstrogènes : Dès 1924, R. Courrier constatait que la folliculine injectée à la femelle du Cobaye en fin de gestation provoque une « crise génitale du nouveau-né » expérimentale. En 1935, A. Hain observait des modifications du clitoris des Rates dont la mère avait été injectée d'œstrogènes. En mettant en œuvre un traitement plus précoce et plus intense, Greene, Burrill et Ivy (1938 *d*, 1939 *a*, 1940) sur le Rat, puis Raynaud (1939 *a*, *b*, *c*) sur la Souris, réalisèrent une véritable intersexualité somatique de l'embryon des Mammifères sous l'action des œstrogènes.

(1) Les femelles adultes portent d'autres traces du traitement qu'elles ont subi. Par suite de l'absence de vagin, les cornes utérines sont gonflées par la rétention de leur sécrétion. Les ovaires ont un fonctionnement anormal : on n'y relève pas de corps jaunes (Greene, Burrill et Ivy, 1938 *a*) et les animaux sont en état d'œstrus permanent (Turner, 1939, 1940; Raynaud, 1942). On peut sans doute rapprocher ce trouble fonctionnel de ceux qu'a relevés Pfeiffer (1936, 1939) chez des femelles qui ont reçu, dès la naissance, une greffe testiculaire. La connaissance de ces perturbations est importante à connaître pour les cliniciens qui pourraient être tentés d'utiliser les androgènes chez la femme enceinte.

Les petits Rats mâles nés de mères injectées (en général entre le 13e et le 17e jour de gestation) d'œstradiol ou de dipropionate d'œstradiol (jusqu'à 100 mgr.), et les petites Souris traitées de la même manière (avec des doses maximum moins fortes), sont profondément transformés; ils possèdent des mamelons dès la naissance (ils n'apparaissent que plus tard chez la femelle normale) et des organes génitaux externes féminisés. Le tractus génital interne est féminisé non seulement par le développement de structures femelles (cornes utérines, sommet du vagin), mais aussi par la suppression de structures mâles (canal déférent, épididymes, vésicules séminales, prostate atrophiés). Les testicules, dont la structure fondamentale est inchangée (1), n'ont pas subi leur migration abdominale.

Mais, fait curieux, les femelles sont, elles aussi, transformées. A côté de la stimulation de territoires « femelles » (utérus, mamelons), on note des signes évidents d'une masculinisation « paradoxale » (Greene, Burrill et Ivy, 1939 *a*; Raynaud, 1939 *c*, 1942 *b*) : capsule ovarienne absente, canaux de Wolff persistant en grande partie, parfois même ébauche d'une vésicule séminale, ébauche prostatique. Si bien que, finalement, le tractus génital des mâles et des femelles issus de mères traitées finit par présenter des ressemblances, surtout dans sa partie postérieure.

Raynaud relève en outre une intense métaplasie épithéliale du sinus urogénital et de ses dérivés, comme l'a également observé Burns chez l'Opossum.

Action combinée des androgènes et des œstrogènes : Greene et Burrill (1940), Greene, Burrill et Ivy (1941) constatent qu'il y a antagonisme entre androgènes et œstrogènes, c'est-à-dire que les premiers peuvent supprimer l'action féminisante des seconds sur les Rats mâles, et inversement que les œstrogènes empêchent l'action masculinisante des androgènes sur les femelles, à condition de mettre en œuvre au moins autant ou plus de folliculine que d'hormone mâle, et d'étudier les organes mâles dont la folliculine ne provoque pas elle-même le développement chez les femelles. Raynaud (1940, 1942 *b*), au contraire, n'a pas noté un tel antagonisme; mais, dans ses expériences, la quantité d'œstrogène a toujours été plus faible que la dose d'androgène qui lui était adjointe. Il semble prématuré de tirer des conclusions théoriques de ces résultats.

III. — CASTRATION EMBRYONNAIRE

Pour analyser le rôle endocrine des gonades fœtales, on a essayé de castrer les embryons ou jeunes individus avant ou pendant la différenciation sexuelle somatique.

J. de Beaumont (1933) a réalisé de très intéressantes expériences sur le Triton (*Tr. cristatus*). Dans de jeunes Tritons de 5 à 6 cm., les gonades sont différenciées, mais le tractus ne l'est pas encore. Les individus des deux sexes castrés à ce moment évoluent en acquérant un type somatique « neutre » différent de la forme mâle ou femelle. Dans le type neutre, les canaux de Wolff et de Müller ont un diamètre à peu près égal et très faible. Dans les sexués normaux, les deux canaux persistent, mais l'un d'eux est largement

(1) Dans trois cas, Raynaud (1942 *b*) trouve, sur les testicules, une plaque épithéliale d'étendue limitée et qui est peut-être l'équivalent d'un cortex rudimentaire. S'agit-il d'une légère féminisation de la glande génitale sous l'influence de l'œstrogène ?

développé (1). Les canaux collecteurs urinaires et la papille cloacale (avec ses glandes) de la forme neutre ont un type intermédiaire : sur ces caractères, le testicule exerce une action stimulante, positive, l'ovaire une action inhibitrice; lorsqu'on greffe des testicules ou des ovaires sur le soma du type neutre, la différenciation sexuelle somatique est conforme au sexe des gonades greffées. Enfin, la castration effectuée chez l'adulte ne peut plus conduire au « type neutre », les organes ont subi une détermination irréversible.

Ces expériences montrent nettement le rôle des gonades dans la différenciation du tractus génital du Triton.

Récemment, C. R. Moore (1941-43) a castré de jeunes Opossums contenus dans la poche marsupiale et âgés de 20 jours ou davantage : la différenciation sexuelle est commencée et, malgré la gonadectomie, elle s'achève d'une manière normale. La prostate, par exemple, constituée seulement de quelques bourgeons simples au 20e jour, continue à se développer et à se ramifier. L'endocrinologiste américain estime que ces expériences démontrent que la différenciation sexuelle somatique ne dépend pas des gonades ou de leur sécrétion, et met en doute la classique « théorie hormonale » de la différenciation sexuelle.

Nous avons apporté, en octobre 1946, nos premiers résultats concernant la castration de l'embryon d'un Placentaire, le Lapin, et dès ce moment nous observions la régression d'une grande partie des canaux de Wolff du mâle castré à 23 jours. En novembre 1946, L. J. Wells constate que la castration de l'embryon de Rat, 50 à 60 h. avant le part, entraîne une diminution de volume de certaines annexes; en décembre 1946, Raynaud et Frilley font connaître les résultats d'essais de destruction des glandes génitales de l'embryon de Souris par les rayons X. Nous reviendrons sur ces données ultérieurement.

En conclusion, à la suite des recherches sur les free-martins, on a pu montrer expérimentalement la production de substances morphogènes durant la différenciation sexuelle, et par les deux sexes, chez les Batraciens et l'embryon de Poulet. Dans le cas des Mammifères, avant nos expériences de castration, on n'avait pu apporter cette démonstration; au contraire, outre les résultats négatifs des castrations effectuées par Moore sur l'Opossum, certaines observations parlaient contre l'existence des substances embryonnaires; parfois, la parabiose fœtale n'est pas suivie d'effet free-martin : Wislocki et Hamlett (1934) ont décrit un cas chez le Chat, et Wislocki (1932, 1939) a bien étudié l'Ouistiti à ce sujet; dans ces espèces, les inducteurs sexuels ont peut-être une action très localisée.

Ainsi, l'histogenèse sexuelle des Vertébrés est conditionnée par des facteurs humoraux. Or, les hormones sexuelles de l'adulte sont capables de provoquer l'intersexualité des embryons. Les facteurs embryonnaires et les hormones de l'adulte sont-ils identiques ? Certains auteurs l'admettent (V. Dantchakoff, Et. Wolff). Witschi défend l'idée que les substances embryonnaires sont des inducteurs spécifiques différents des

(1) Le Triton ne semble donc pas le matériel le plus favorable pour l'étude de la différenciation des gonoductes, puisque les deux sortes de gonoductes persistent dans les deux sexes.

hormones sexuelles; la « cortexine », produite par le cortex, inhibe la médulla et oriente dans le sens femelle l'évolution des gonocytes ; la « médullarine » a l'action inverse (Witschi, 1931). Le sens de la différenciation sexuelle résulte de la rupture d'équilibre entre cortex et médulla : dans les cas de free-martin, la médullarine du mâle inhibe le cortex de la femelle; la médulla de cette dernière est libérée et se développe dans le sens testiculaire. Cette gonade inversée dirige ensuite l'organogenèse du tractus génital.

Plus récemment, Witschi a distingué les effets stimulants, positifs, de chacun des inducteurs et les effets inhibiteurs ou négatifs, moins localisés : il y aurait une corticine+ et une corticine—, une médullarine+ et une médullarine— (Witschi, 1942). Les hormones sexuelles ne jouiraient que de l'activité positive; mais elles ne remplaceraient pas la substance+ embryonnaire; elles stimuleraient l'inducteur qui produit cette substance, probablement de nature protéique. Selon Vannini, certains stéroïdes auraient cependant une action inhibitrice directe.

Il est certain que, pour résoudre complètement le problème des actions humorales intervenant dans la différenciation du sexe, il faut distinguer trois phases successives : 1° différenciation des gonades (« caractère sexuel primitif ») ; 2° différenciation somatique du tractus génital (« caractères sexuels primaires ») ; 3° développement des « caractères sexuels secondaires ».

On n'a pu démontrer l'intervention normale des hormones sexuelles que durant la troisième de ces phases.

Les recherches de de Beaumont sur le Triton, et les nôtres sur le Lapin (A. Jost, 1946, 1947), montrent que le développement du tractus génital est également conditionné par des sécrétions génitales; mais on ne connaît pas encore la nature de ces sécrétions.

Le déterminisme du passage de la gonade indifférenciée à la gonade sexuée est-il humoral ? Le free-martinisme des Bovidés, la parabiose des Batraciens, les greffes sur l'embryon de Poulet montrent que les gonades produisent pendant leur différenciation des sécrétions capables de modifier les gonades du sexe opposé, sans démontrer nettement que, dès son origine, la différenciation sexuelle de la gonade obéit à un contrôle humoral. Cependant, Witschi et Mc Curdy (1929) ont noté dans des couples parabiotiques de *Triturus torosus*, des manifestations d'antagonisme sexuel antérieures à la différenciation morphologique de la gonade, et, d'après Burns et Humphrey, l'inversion sexuelle du parabionte dominé peut être directe, sans que se manifeste à aucun moment le sexe génétique. Si l'on ajoute que chez les Batraciens, par exemple, le sexe induit par les hormones sexuelles se développe exactement comme le sexe génétique normal (cf. Witschi, 1942), on peut admettre que, dès son origine, le sexe de la gonade obéit à un contrôle humoral.

I. — *PLAN DES RECHERCHES*

En utilisant les hormones sexuelles, on n'a jamais réussi ni à inverser le sexe de la gonade, ni à inhiber d'une manière constante les voies müllériennes de la femelle des Mammifères, modifications qui restent caractéristiques des free-martins. Lorsque les hormones sont administrées à la femelle gravide, pour quelle raison ne reproduisent-elles pas ces modifications ? Peut-être la dose mise en œuvre avant le début de la différenciation sexuelle de la gonade est-elle trop faible ? Les substances masculinisantes ou féminisantes employées sur le Rat ou la Souris sont en effet des abortifs qu'on ne peut administrer à forte dose que durant la deuxième moitié de la gestation. Atteindrait-on la différenciation de la gonade, si l'on parvenait à injecter des doses hormonales massives dès les stades initiaux de la grossesse ? Nous avons pu remplir cette condition grâce à des androgènes doués de propriétés progestatives complètes (prégnèninolone, méthyltestostérone), sans toutefois inverser le sexe de gonades fœtales (deuxième partie de ce travail). Ces androgènes masculinisent cependant puissamment les glandes génitales des têtards de Grenouille.

Le placenta ne joue-t-il pas, au début de la grossesse, le rôle d'une barrière efficace protégeant le fœtus contre les hormones circulant dans le sang maternel ? Nous avons essayé d'injecter des androgènes dans les annexes du fœtus *in utero* ; ce traitement délicat n'a pas eu de succès.

Enfin, il existe peut-être des substances embryonnaires spécifiques différentes des hormones de l'adulte. Mais l'existence même des sécrétions embryonnaires a été mise en doute. Nous avons cherché à les déceler et à en analyser les propriétés en castrant l'embryon (troisième partie de ce travail).

Dès nos premières recherches expérimentales, la nécessité de reviser l'embryologie normale du tractus génital du Lapin s'est imposée. Nos recherches relatives à ce sujet font l'objet de ce premier mémoire, qui constitue la première partie de nos Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de Lapin.

Ce travail a été exécuté entre 1942 et 1947, sous la direction de mon Maître, le P^r^ COURRIER, à qui je dois, au milieu d'une époque particulièrement pénible, d'heureuses journées de laboratoire entre 1938 et 1946, et toute ma formation biologique. Mon Maître a consacré bien des heures à la réalisation de ces recherches et a mis, malgré les difficultés dues aux circonstances, d'importants moyens matériels à ma disposition. Il me permettra, j'espère, de lui exprimer ici toute ma reconnaissance. Il m'est agréable de témoigner ma respectueuse gratitude au P^r^ JOLLY, dont les bienveillants encouragements m'ont été si précieux. J'ai terminé ce travail dans le laboratoire du P^r^ FONTAINE, que je remercie d'avoir tout mis en œuvre pour faciliter mes recherches. M^lle^ GUYON, assistante au Collège de France, a dessiné, avec son talent habituel, d'après mes maquettes, les reconstructions qui ornent ce mémoire; je l'en remercie bien vivement. Enfin, au cours des deux dernières années, l'aide matérielle du C. N. R. S. m'a beaucoup facilité la réalisation des expériences d'opérations directes sur l'embryon.

II. — *EMBRYOLOGIE GÉNITALE NORMALE*

L'étude a porté sur des embryons dont l'âge variait entre 15 jours et la naissance. Pour apprécier plus facilement les variations qui peuvent survenir en 24 heures et ne disposant pas de race pure, nous avons plusieurs fois prélevé les fœtus situés dans une corne utérine un jour, et ceux de l'autre corne le lendemain. L'étude histologique est faite sur des blocs taillés de manière à laisser l'appareil génital entier et en place sur la paroi dorsale du corps et dans le bassin. Après fixation au Bouin, on colore à l'hémalun-éosine ou au Mallory. Les descriptions qui suivent se rapportent surtout aux épithéliums des gonoductes, contenus dans un mésenchyme généralement peu différencié.

1. — DIFFÉRENCIATION DE LA GONADE ET DES CONNEXIONS URO-GÉNITALES

A. — APPARITION DES ÉBAUCHES GÉNITALES

On trouve des données précises sur l'époque d'apparition des ébauches génitales, dans le travail de Soulié (1903) sur le développement des capsules surrénales. D'après cet auteur, l'épithélium germinatif est déjà bien individualisé à la fin du 11e jour de grossesse (263 h. p. c.) ; mais même le lendemain, vers la fin du 12e jour (284 h.), on n'y observe pas encore de cellule germinale. C'est au cours du 13e jour (307 h.) que se soulève l'éminence génitale, et la gonade est bien indiquée chez un embryon de 13 jours 17 h.

B. — DIFFÉRENCIATION DES GONADES

L'organogénèse des glandes génitales du Lapin a fait l'objet de nombreuses recherches dont les plus connues sont celles de Coert (1898), de Von Winiwarter (1900) et de B. M. Allen (1904) ; c'est au travail classique de ce dernier que nous emprunterons l'essentiel de la description suivante.

La gonade de l'embryon de 13 jours, encore sexuellement indifférenciée, renferme quelques cellules germinales primordiales. A 14 jours 1/2, on distingue la région antérieure de la crête génitale, où se constituera le *rete*, de sa région postérieure, gonadique ; là, les cordons sexuels de première poussée s'invaginent à partir de l'épithélium péritonéal, et dès ce stade on peut distinguer les futurs ovaires des futurs testi-

cules (1). D'après P. Gruenwald (1942), la formation des premiers cordons s'opère de la manière suivante : la basale, qui sépare l'épithélium germinatif du stroma sous-jacent, disparaît et les cordons sexuels se différencient dans un blastème au sein duquel mésenchyme et épithélium ne sont plus distincts (9 mm.). Le basale se reconstitue de manière différente dans les deux sexes.

Dans le testicule de 16 jours, selon Allen, les cordons de première prolifération ne sont détachés de l'épithélium germinatif que dans la partie postérieure de l'organe. Les cordons se différencient en tubes séminifères, ramifiés dès le 16e jour et entourés de conjonctif. Les cellules interstitielles sont présentes chez l'embryon de 21 jours.

Nous avons trouvé une glande diastématique bien développée à 20 jours, et déjà indiquée dans des embryons de 19 jours. Il est probable qu'elle apparaît encore plus tôt. Chez le Porc, les cellules interstitielles sont remarquablement développées dès le stade de 30 mm. (Bouin et Ancel, 1903; B. M. Allen, 1904). Chez le Veau, on les reconnaît également peu après le début de la différenciation sexuelle de la gonade (Bascom, 1923).

Nous avons examiné l'aspect cytologique des cellules interstitielles à différents stades de 19 jours à 28 jours (Helly-Volkonsky et formol-Soudan). On note leur richesse en chondriome, constitué de chondriocontes allongés à côté de fines granulations. L'examen au Soudan, au stade de 23 jours, montre la richesse de la glande diastématique en lipides. Cette glande présente donc d'incontestables signes morphologiques d'activité glandulaire.

L'embryologiste américain n'apporte guère de précisions sur le sort de l'épithélium germinatif du testicule dans les jours qui suivent la différenciation sexuelle. On sait que ce constituant présente parfois une certaine évolution après le début de la flexion sexuelle de la gonade (cas de la Souris, Brambell, 1927). Or, chez l'embryon de Lapin près du terme, la couche péritonéale qui limite l'albuginée, très aplatie sur les deux faces latérales du testicule, est au contraire constituée de cellules plus élevées, parfois en mitose, sur le bord libre opposé au hile. On trouve dans certains cas (2 nouveau-nés sur 5 étudiés à ce point de vue), soit dans cette assise, soit en-dessous, de volumineuses cellules à gros noyau clair, isolées ou en groupe, et dont l'aspect rappelle celui des cellules germinales intratubaires, si bien que la région évoque un cortex rudimentaire (fig. 1). Hett (1932) a déjà signalé des aspects comparables sur le testicule d'autres Mammifères.

Dans l'ovaire de 21 jours, l'épithélium germinatif, plus épais que

(1) « A clear distinction between ovary and testis is observable in the rabbit embryo of 14 1/2 days age » (Allen, p. 176).
L'étude de ces premiers stades est difficile chez le Lapin à cause de la très faible colorabilité de son conjonctif.

celui du mâle, porte des protubérances internes amorçant la poussée des cordons de Pflüger. Les cordons médullaires sont détachés de l'épithélium péritonéal depuis le stade de 18 jours, et sont séparés, à 21 jours, par une couche conjonctive des cordons de Pflüger en formation. Ces derniers se tassent les uns contre les autres et fusionnent plus ou moins en un cortex dense, dans l'ovaire de 26 jours; ils restent reliés à l'épithélium germinatif plusieurs jours après la naissance, et ne se fragmentent en follicules que trois semaines après le part (1).

En ce qui concerne les cordons médullaires, ALLEN note leur ten-

FIG. 1.
Surface de l'albuginée du testicule d'un embryon à la naissance; on y distingue des gonocytes. (× 1.200.)

dance à se fragmenter, dès l'âge de 17 jours, en îlots qui seront de plus en plus écartés par de larges espaces conjonctifs. Quelques jours après la naissance, leur organisation rappelle celle de follicules.

Il nous paraît nécessaire d'insister sur certains caractères de ces cordons médullaires. Comme l'avait déjà signalé VON WINIWARTER, la limite entre cortex et médulla manque de netteté sur les bords du hile; il semble y avoir continuité entre certains cordons corticaux et médullaires. La difficulté que l'on éprouve à distinguer les deux constituants autour du hile, entre les 23e et 26e jours, par exemple, s'accroît du fait que les cordons médullaires, peuplés de cellules germinales, sont pourvus des mêmes éléments que les cordons corticaux. En fin de gesta-

(1) VON WINIWATER (*Arch. Biol.*, 1900) a remarqué qu'après le 18e jour de la vie extra-utérine, l'épithélium germinatif pousse une sorte de troisième prolifération, sous forme de bourgeons plus ou moins tubulés, mais « la seconde prolifération seule donne des œufs véritablement aptes à la maturation »

tion, l'atrophie des formations médullaires est plus nette ; la médulla est alors composée de petits îlots ou de travées étroites, dont nombre sont stériles. Il faut retenir que si, durant une grande partie de la vie embryonnaire, la médulla présente un développement important, elle ne revêt pas une structure testiculaire, son apparence ne s'éloigne pas très sensiblement de celle du cortex.

Enfin, on a plusieurs fois recherché des « cellules interstitielles » dans l'ovaire embryonnaire. B. M. Allen n'en aperçoit dans la thèque interne de certains follicules que 45 jours après la naissance. Chez le Porc, des cellules interstitielles ovariennes font une apparition précoce éphémère entre les stades de 3 et 4 cm. Elles réapparaissent beaucoup plus tard dans la thèque interne des follicules.

C. — LES CONNEXIONS URO-GÉNITALES

Les connexions uro-génitales, dont les ébauches apparaissent dans les deux sexes, sont particulièrement importantes dans le testicule, où elles constituent un système de canalicules, le rete, unis d'une part aux tubes séminifères par les tubes droits, et d'autre part à certains tubes urinifères du mésonéphros *(vasa efferentia)*. On a assigné trois origines différentes au rete chez les Amniotes ; on l'a vu provenir (cf. Fîrket, 1914) :

a) de bourgeons issus de l'épithélium germinatif, comme les cordons sexuels (cas du Lapin, d'après Allen, 1904) ;

b) de bourgeons issus de la paroi des capsules de Bowman de certains glomérules du mésonéphros ;

c) d'une condensation du mésenchyme situé sous l'épithélium cœlomique.

Il s'agit d'un problème délicat, les images histologiques manquent parfois de netteté, et les cordons du rete, qui renferment souvent des cellules germinales, peuvent se confondre avec les cordons sexuels, ou même avec les premières ébauches de la cortico-surrénale. La conception de Gruenwald (1942), citée plus haut, permet de comprendre certaines divergences.

En ce qui concerne le Lapin, notons que, d'après Allen, les cordons du rete, fusionnés chez l'embryon de 17 jours avec des évaginations de la paroi de certains glomérules, s'étendent ensuite le long de la face interne du testicule, et émettent de fines branches *(tubuli recti)* qui s'unissent avec les tubes séminifères (embryon de 21 jours). Chez l'embryon de 26 jours, le rete s'étend sur toute la longueur du testicule, mais ces tubes ne se creusent d'une lumière que vers le moment de la naissance. Ils n'en acquièrent jamais, même après la naissance dans l'ovaire, où le *rete ovarii* est composé de cordons stériles à partir du 21e jour.

2. — DIFFÉRENCIATION DES VOIES GÉNITALES

A. — ÉDIFICATION DU CANAL DE MÜLLER

Nous ne dirons rien de l'édification du canal de Wolff qui précède de beaucoup l'organogenèse génitale proprement dite.

La première ébauche de la trompe apparaît peu avant le 14e jour, d'après Kölliker, qui la décrit comme une « invagination en enton-

noir de l'épithélium péritonéal sur le côté interne de l'extrémité supérieure du corps de Wolff ».

Dans l'embryon de 14 jours, le fond de cet entonnoir, allongé en un canal, contourne la face externe du mésonéphros pour venir se terminer en cul-de-sac extérieurement au canal de Wolff. Le conduit progresse grâce à la poussée de cette extrémité aveugle ; nulle part, on ne trouve la preuve que l'accroissement ultérieur soit dû à des invaginations de l'épithélium péritonéal (1). Les voies müllériennes atteignent le sinus uro-génital au stade de 30 mm. (Langenbacher, 1882 ; Von Mihalkovics, 1885 ; Baxter, 1933).

En reprenant l'étude de certains stades de l'organogenèse des voies

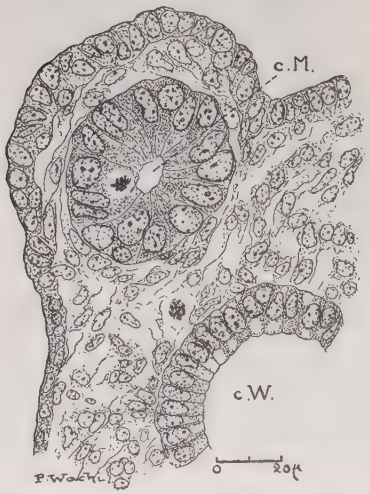


Fig. 2.
Canal de Müller *(C. M.)* d'un embryon mâle de 17 jours au niveau de la gonade. On ne note pas de différence avec celui de la femelle (*C. W.* = canal de Wolff).

müllériennes, nous avons surtout voulu préciser les rapports entre leur état de développement et celui des gonades. Notre examen a porté sur des embryons âgés de 15, 16, 17, 18 et 20 jours.

Chez l'embryon de 15 jours, chaque canal de Müller, ouvert au sommet et sur la face interne du mésonéphros en un *ostium abdominale* légèrement évasé, passe par-dessus le corps de Wolff et vient longer le bord libre de cet organe, entre l'épithélium cœlomique et le canal de Wolff. Il ne possède encore qu'une lumière parfois virtuelle, mais indiquée par la disposition rayonnée des cellules épithéliales, et se termine dans la région antérieure du corps de Wolff, bien au-dessus du niveau de la gonade, par une extrémité pleine et aplatie. Une nette

(1) On consultera Wichmann (*Anat. Heft.*, 1912) au sujet des relations entre le canal de Müller des Mammifères et le pronéphros. A propos de l'ostium de la Souris, Brambell écrit : « It is suggested that it may be homologous to the mesonephrostome. » En ce qui concerne les Batraciens, voir l'étude récente de L. Gallien (1944).

éosinophilie caractérise déjà le tissu müllérien. Tout le long de l'ébauche müllérienne, et au delà de son extrémité en croissance, l'épithélium cœlomique épaissi est constitué de cellules élevées, mais la basale cœlomique — qui se colore bien au Mallory — s'interpose entre ces deux tissus. La signification de cette plaque épithéliale, qui jalonne le trajet du canal de Müller, n'est pas élucidée.

La progression de l'extrémité postérieure du conduit s'est poursuivie jusque vers le tiers inférieur du corps de Wolff de l'embryon de 16 jours, jusqu'à son bord postérieur à 17 jours, et le conduit est alors creusé d'une lumière bien ouverte, dans toute sa région antérieure. Le canal de Müller de l'embryon de 18 jours a pénétré dans le méso génital, déjà traversé par le canal de Wolff en-dessous du mésonéphros, et parvient au cordon génital. Dans un même fœtus, le canal gauche s'étend en général plus loin vers le sinus uro-génital que le droit, par suite de la dissymétrie de position des deux organes rénaux, le rein droit est plus antérieur que le gauche.

Nous n'avons pas fait allusion jusqu'ici au sexe des embryons; or, les gonades ont acquis rapidement, depuis le 15e jour, une structure bien différenciée. Cependant, on ne constate pas de différence entre les canaux de Müller du mâle et de la femelle quant à leur extension, leur diamètre ou le développement de leur épithélium (fig. 2). Nous avons relevé, par exemple, les diamètres suivants sur deux petits d'une portée de 18 jours :

Niveau	Mâle	Femelle
Sous l'ostium	30 à 35 µ	30 à 35 µ
Niveau de la gonade	50 à 110	60 à 95
Base du corps de Wolff	55	54
Méso génital	30 à 32	30 à 35

Au stade de 20 jours, les voies müllériennes parviennent au sinus uro-génital; le testicule est pourvu d'une interstitielle bien développée. La régression des oviductes commence, leur diamètre a diminué à certains niveau (fig. 3).

Ainsi, les canaux de Müller se développent ausi bien chez le mâle que chez la femelle pendant que le testicule achève son organogenèse; ils ne commencent leur régression qu'après avoir atteint leur complète extension (1). La réalisation de cette ébauche est-elle indifférente à la sécrétion testiculaire, ou celle-ci fait-elle défaut avant le 20e jour ? Nous discuterons ce point ultérieurement.

(1) Dans le cas de la Souris, BRAMBELL (1928) note également que le développement de la partie postérieure du canal de Müller se poursuit de la même manière dans les deux sexes jusqu'à l'âge de 13 jours 1/2, alors que la diffé-

B. — RÉGRESSION DU CANAL DE MÜLLER DE L'EMBRYON MALE

A l'âge de 20 jours, l'embryon des deux sexes porte côte à côte des canaux de Wolff et de Müller; son tractus génital est potentiellement bisexué (la castration de l'embryon permet de révéler les potentialités féminines du mâle). Seuls les premiers de ces conduits évolueront chez le mâle, alors que les seconds disparaissent ; c'est l'inverse chez la femelle. Laissant pour le paragraphe suivant l'étude de la partie postérieure des gonoductes, contenue dans le cordon génital, nous suivrons ici l'évolution de leur partie antérieure et médiane. Les travaux

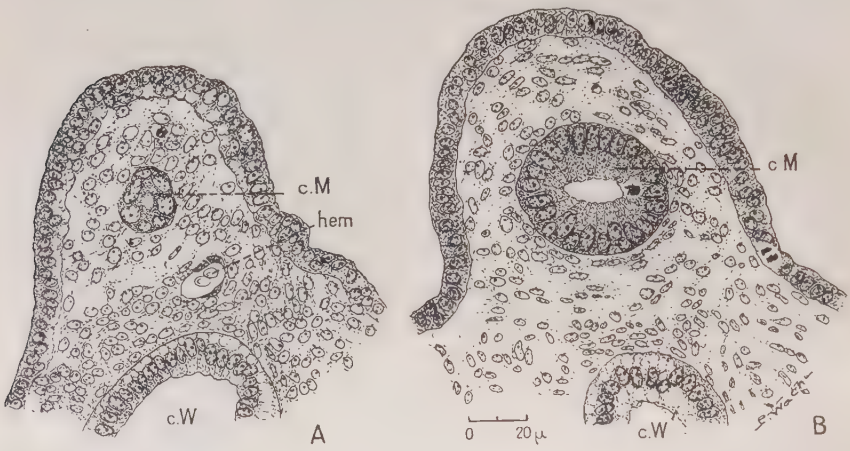


FIG. 3. — Sections à travers le canal de Müller sur le bord du corps de Wolff d'embryons de 20 jours et 6 heures. *A*, dans le mâle, à un niveau particulièrement atrophié; *B*, dans sa sœur de la même portée; *hém.*, hématies.

anciens de KÖLLIKER, de LANGENBACHER ou de VON MIHILKOVICS sont imprécis, parfois inexacts.

A travers les coupes sériées, on suit les canaux de Müller de l'embryon de 20 jours (3 cm.), du sommet de l'ovaire jusqu'au sinus uro-génital. Ils sont situés extérieurement aux canaux de Wolff, sur toute l'étendue du mésonéphros, et en-dessous dans les mésos génitaux; ces derniers, légèrement inclinés vers l'extérieur, se rabattent vers l'intérieur, autour de leur point d'insertion et affrontent leurs bords libres; dans cette région se détache le gubernaculum. Plus en arrière, ils

renciation testiculaire est déjà très avancée. Chez le Veau, au contraire, certaines différences apparaissent déjà dans les canaux de Müller des deux sexes, avant le stade où ils atteignent le sinus uro-génital (stades inférieurs à 2,8 cm.) (BISSONNETTE, 1924).

fusionnent et constituent le « cordon génital » qui court entre la vessie et le rectum. Par suite du changement d'orientation des mésos, les conduits müllériens sont placés entre les deux canaux de Wolff à leur entrée dans le cordon génital. Le parcours des canaux est identique dans les deux sexes, mais ils commencent déjà à s'atrophier chez le mâle, dans leur partie haute : leur diamètre a diminué et les cellules épithéliales de leur paroi prennent, par endroits, une forme irrégulière, autour d'une lumière encombrée de débris cellulaires (fig. 3). Quelques mesures prises sur des embryons de la même portée illustreront ces faits :

	Mâle		Femelle	
	C. W.	C. M.	C. W.	C. M.
Niveau de la gonade	65× 80 µ	30×30 µ	60× 83 µ	60×60 µ
Base de la gonade.....	75× 92	20×26	80×110	65×70
Mésogénital (partie basse).....	54×100	30×32	32×105	40×54
Sommet du cordon génital.....	53× 90	36×50	50× 85	40×50

A ce stade, l'atrophie porte surtout sur les niveaux correspondant à la partie postérieure du corps de Wolff.

La disparition des voies müllériennes demande un certain délai. Elle est avancée chez l'embryon de 22 jours; il en subsiste cependant des rudiments au niveau de l'ostium et surtout le long du corps de Wolff. Là, chaque canal est réduit à un cordon épithélial ou un alignement de débris cellulaires, entourés par le mésenchyme un peu condensé et organisé avec une disposition circulaire. Par endroits, seule la disposition du mésenchyme permet encore de distinguer la place qu'occupait le conduit müllérien; cet aspect lui-même s'évanouit dans certaines coupes. La régression des canaux de Müller, entre le 20e et le 22e jour, s'effectue donc sur place, au sein du conjonctif.

On retrouve le vestige ostial et, par tronçons, quelques traces des voies müllériennes le long du corps de Wolff ou du méso génital de l'embryon de 23 jours. Les jours suivants, les restes sont plus ou moins nets, selon les embryons; mais, dès le stade de 24 jours, la disparition de toute la partie antérieure et médiane des canaux de Müller est pratiquement terminée; dans le cordon génital lui-même, la régression est commencée.

Nous n'insisterons pas sur le développement du canal de Wolff du mâle, ni sur l'édification de l'épididyme dont la tête, bien ébauchée au 23e jour, a une structure déjà complexe au 25e jour, moment où le corps de Wolff est très involué.

C. — ÉVOLUTION DU CORDON GÉNITAL DE L'EMBRYON MALE

C'est dans le cordon génital que se développe la vésicule séminale impaire du Lapin, dont l'origine a été expliquée de diverses manières.

L'organe a, chez l'adulte, la forme d'une poche volumineuse, impaire, longue de 3 cm. environ, et surmontée par deux cornes obtuses; il s'ouvre dorsalement dans l'urètre, sous le col de la vessie, au milieu des glandes prostatiques. Les canaux déférents, renflés en ampoules déférentielles, passent entre l'urètre et la vésicule séminale; ils débouchent séparément dans cette dernière, dont le segment inférieur joue le rôle de canal éjaculateur.

Le vagin de la Lapine ne s'ouvre pas par un orifice externe distinct ; il se raccorde très haut, sous le col vésical, à un canal urétro-vaginal homologue de l'urètre mâle. Cette analogie conduisit WEBER (1846) à postuler que la vésicule séminale du Lapin était un volumineux « *uterus masculinus* », dérivé des canaux de Müller. Plusieurs classiques partagèrent cette opinion (LEYDIG, KRAUSE, etc.), et décrivirent certaines glandes prostatiques latérales comme vésicules séminales, alors que d'autres continuaient à considérer l'organe comme une vésicule séminale (LEREBOULLET, SAINT-ANGE, etc.). Les recherches embryologiques de KÖLLIKER (1879) et de LANGENBACHER (1882) vinrent montrer que cet organe résulte du développement et de la fusion des extrémités inférieures des canaux de Wolff. Cependant, VON MIHALKOVICS (1885), après une étude détaillée des processus de cette organogenèse, estime que si les canaux de Wolff jouent le rôle essentiel, les canaux de Müller participent également à l'édification de l'organe de Weber, et le grand embryologiste peut donc considérer qu'il y a une homologie incomplète entre l'organe de Weber du Lapin et celui des autres Mammifères. Après des études parfois moins poussées, WRIGHT (1899), PALLIN (1901), RAUTHER (1904)... reviennent à la théorie de l'origine purement wolffienne de la vésicule séminale. On continue cependant fréquemment à nommer l'organe « *uterus masculinus* », « utricule prostatique » ou « organe de Weber ».

On a récemment insisté sur l'importance du sinus uro-génital dans la genèse de l'utricule prostatique chez l'homme (VILAS), les Singes (ZUCKERMAN) et la Souris (RAYNAUD). Dans cette dernière espèce, par exemple, les canaux de Müller de l'embryon jeune sont reliés au sinus uro-génital par des cordons épithéliaux nés d'une évagination de la paroi dorsale du sinus. Après la régression des parties müllériennes, ces cordons sont à l'origine de l'utricule prostatique (1). Nous serons amenés à rechercher l'homologue de cette formation chez l'embryon de Lapin.

Notre étude débutera au stade de 20 jours; à ce moment, la partie inférieure des voies génitales est encore pratiquement indifférenciée.

a) *Raccord entre les canaux de Wolff et le sinus uro-génital.* — Les canaux de Wolff, qui s'ouvrent largement dans le sinus uro-génital, sont un peu renflés à leur base sous forme de bulbes creux; ce carac-

(1) Les études physiologiques, en particulier la réaction de l'utricule à la folliculine, montrent que, dans certains cas, cet organe a probablement une origine double, sinusaire dans sa région inférieure, müllérienne dans sa région supérieure (R. COURRIER, S. ZUCKERMAN).

tère ira en s'accentuant énormément les jours suivants. En réalité, chez l'embryon de 20 jours, leur diamètre, qui peut dépasser 100 µ, n'est pas beaucoup plus grand à ce niveau que dans certaines régions plus antérieures, mais le canal est rétréci dans la partie inférieure du méso génital.

L'épithélium wolffien est simple ou par endroits pseudo-stratifié ; ses cellules, élevées, prennent bien la coloration, sauf au niveau d'une aire claire basale. L'épithélium du sinus uro-génital, stratifié, est constitué de cellules polygonales ou irrégulières, à cytoplasme clair : c'est un épithélium de type vésical. On distingue bien ces deux tissus dans

Fig. 4.
Sinus uro-génital, en haut, et partie inférieure de la future vésicule séminale, en bas, dans un mâle de 22 jours, montrant le contact *(C.)* entre les épithéliums wolffien et sinusaire.

les coupes, leur raccord est parfois souligné par une notable différence d'épaisseur et par l'irrégularité de la surface libre de l'épithélium sinusaire qui tranche avec la régularité de l'épithélium wolffien (fig. 4). Chez les embryons plus âgés, les deux tissus peuvent s'intriquer au niveau de leur jonction, la limite est plus difficile à préciser. On distingue à nouveau leur point de contact d'une manière extrêmement nette chez l'adulte.

Le sinus uro-génital a, dans ses régions basses, une section ovalaire et aplatie; mais, sous le cordon génital, il porte deux bourrelets ou replis longitudinaux et latéro-dorsaux sur lesquels apparaîtront ultérieurement les bourgeons prostatiques. C'est en s'insérant sur le sommet de ces replis que les canaux de Wolff se raccordent au sinus uro-génital (fig. 10). Chacun s'y ouvre par un large orifice et les épithéliums sont en continuité ; mais l'épithélium wolffien ne parvient

pas jusqu'à la cavité du sinus, l'épithélium sinusaire des replis dorsaux tapisse le bord des orifices et s'évagine hors de la paroi dorsale du sinus à la base de chacun des canaux, en un goulot épithélial, auquel se raccorde l'épithélium wolffien. Le parcours des canaux de Wolff dans le cordon génital est à peu près parallèle à celui du sinus uro-génital; aussi, l'extrémité inférieure de chaque canal est taillée en biseau, dont la pointe est dorsale.

Dans les phases ultérieures du développement, les replis dorsaux du sinus, élargis à la base des canaux de Wolff, tendent à confluer et à se détacher du sinus uro-génital (fig. 5). A la suite de cette confluence, il existe à la partie inférieure de la future vésicule séminale une cavité unique bordée, sur les côtés, par l'extrémité en biseau des canaux de Wolff, et, sur les faces ventrales et dorsales, par des lames de tissu sinusaire, provenant des flancs externes et internes des replis dorsaux du sinus (fig. 4 et 5, coupes *2* et *3*).

L'expansion de l'épitélium sinusaire sous les canaux de Wolff se traduit les jours suivants de deux manières : les orifices de communication entre les canaux et le sinus se rétrécissent et s'oblitèrent, pendant que l'évagination sinusaire augmente d'importance. Au terme, sous la partie wolffienne de la vésicule séminale, il existe un pédicule sinusaire, étroit à sa base, après la fermeture des orifices d'abouchement, et surmonté par deux lames triangulaires, situées entre les extrémités en biseau des canaux de Wolff (v. fig. 7). Au moment de la naissance, la limite entre les deux types épithéliaux devient moins nette en certains endroits.

b) *Destinée des canaux de Müller.* — Après avoir établi la part que prend le sinus uro-génital dans cette organogenèse, nous envisagerons l'évolution des canaux de Müller, à qui Von Mihalkovics attribuait un certain rôle dans l'édification de la vésicule séminale.

On est frappé tout de suite par l'importance considérable des canaux de Wolff par rapport aux canaux de Müller, dans les deux sexes (v. fig. 10). Les seconds se terminent par deux cordons aveugles et effilés sous l'épithélium sinusaire auquel se raccordent les canaux de Wolff, et sans s'ouvrir dans le sinus uro-génital, ni se mettre en continuité avec aucune excroissance de la face dorsale de ce dernier (1). L'extrémité des voies müllériennes n'est pas toujours dans un état aussi rudimentaire chez les autres Mammifères.

(1) Nous avons déjà signalé que le conduit müllérien droit est parfois en retard dans sa croissance et que le gauche seul atteint alors le sinus. Ce retard ne dépend pas du sexe de l'embryon, et on peut l'observer sur certains fœtus seulement d'une même portée; sur cinq embryons, nous en avons trouvé trois — deux femelles et un mâle — dont les deux conduits étaient également développés, et deux, de sexe opposé, dont le canal de Müller droit n'avait pas terminé sa croissance.

Plus ou moins dorsaux au sommet du cordon génital, les canaux de Müller sont placés, plus bas, juste entre les canaux de Wolff, et, dès l'âge de 20 jours, ils sont étroitement encadrés par eux. En augmentant rapidement de volume et en se serrant l'un contre l'autre, avant

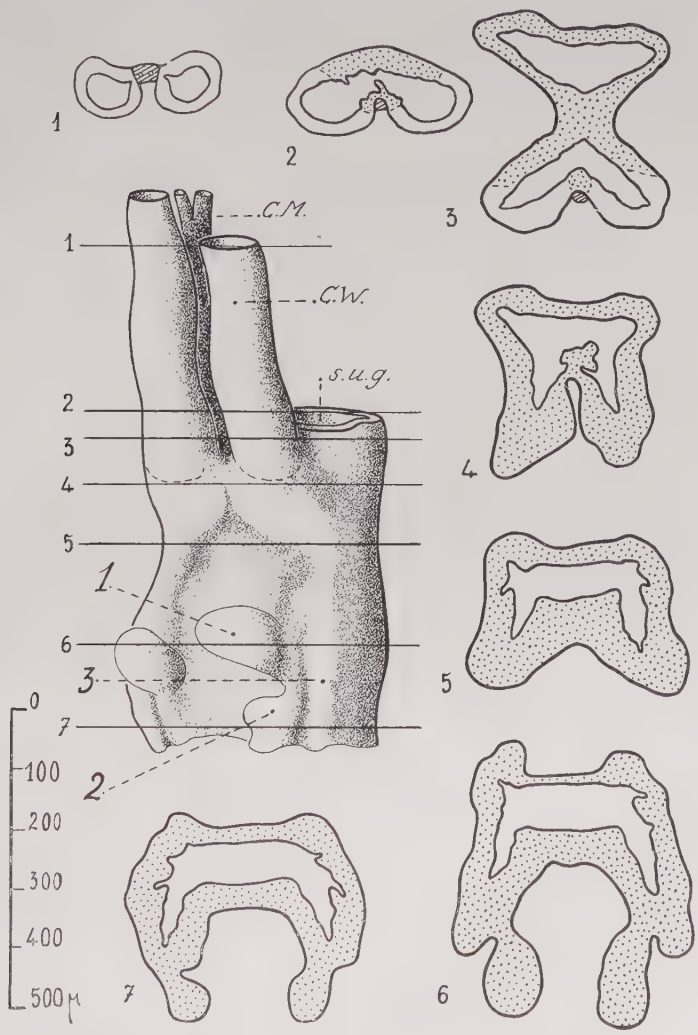


Fig. 5. — Reconstruction graphique, légèrement schématisée, des rapports avec le sinus uro-génital, de la partie inférieure des voies génitales d'un embryon mâle de 22 jours; vue de 45° par la face dorsale.

Ici, et dans les reconstructions suivantes : *C. W.*, canal de Wolff; *C. M.*, canal de Müller; *s. u. g.*, sinus uro-génital.

Les sections effectuées à divers niveaux reproduisent le contour des coupes correspondantes ; en grisé, l'épithélium sinusaire ; en hachures, l'épithélium müllérien ; en blanc, l'épithélium wolffien.

Ebauches prostatiques craniales *(1)*, caudales *(2)* et latérales *(3)*.

de fusionner, les bulbes wolffiens exercent probablement une compression sur les extrémités müllériennes; celles-ci se scindent en deux parties, l'une dorsale peu volumineuse, et l'autre ventrale, importante; cette dernière seule continue à évoluer, avant de régresser. Les dérivés müllériens parcourent la plus grande partie du cordon génital de l'embryon de 22 jours; ils s'étendent encore sur une hauteur de 400 μ environ chez l'embryon de 23 jours, de 150 μ à 25 jours (cf. fig. 7) et quelques dizaines de μ les jours suivants; mais il y a naturellement de grandes variations individuelles.

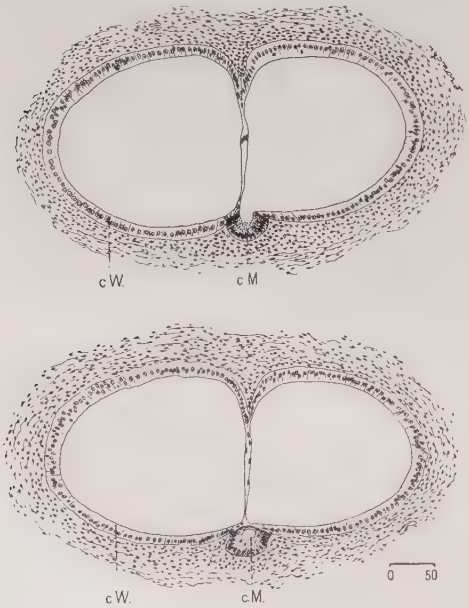


Fig. 6.
Rapports entre les canaux de Wolff et de Müller dans le cordon génital d'un embryon mâle de 23 jours, dans deux coupes successives.

Dans l'embryon de 23 jours, les deux canaux fusionnent en un canal unique, le vagin müllérien. Ce conduit impair, surmonté par les vestiges très atrophiés des cornes utérines, est situé sur la face ventrale des bulbes wolffiens, dont seule une fine cloison sépare encore les cavités; il s'accole étroitement à ces bulbes en descendant dans le cordon génital, et au point de contact sa paroi s'amincit et disparaît : on voit alors en coupe l'épithélium müllérien disposé en un arc dont les extrémités s'appuient sur la paroi wolffienne (fig. 6). L'épithélium wolffien régresse même sur une faible hauteur (30 μ, par exemple), et le tissu müllérien semble incorporé à la paroi de la future vésicule séminale. Cette disposition peut se répéter successivement sur le bulbe droit et gauche. En-dessous de ces niveaux, la paroi wolffienne se referme sur elle-même et la bande müllérienne continue son trajet,

sous l'épithélium de la vésicule séminale en formation, jusqu'aux cellules sinusaires. Ces aspects, correspondant à ceux que décrit Von Mihalkovics, semblent être passés inaperçus dans les recherches de certains de ses contradicteurs, mais ils sont transitoires; dans deux embryons de 24 jours étudiés, le tube vaginal présente une disposition semblable à celle de la figure 6 *A*; mais à aucun niveau l'épithélium wolffien ne s'interrompt, comme sur la figure 6 *B*. Les rudiments müllériens de deux embryons de 25 jours ne sont plus accolés que sur une faible hauteur à la face profonde de l'épithélium wolffien, et se terminent sous la lame sinusaire ventrale (fig. 7). Dans tous les embryons plus âgés, le tissu müllérien est toujours situé en dehors de la paroi de la vésicule séminale et ne subsiste plus, vers le 28e jour, par exemple, que sous forme de paquets cellulaires éosinophiles très réduits. La prégnèninolone provoque l'hypertrophie de ces vestiges, qui prolifèrent dans le mésenchyme, sous la paroi de la vésicule séminale; sous l'influence d'autres androgènes, on trouve, chez certaines femelles, les voies müllériennes cheminant à côté d'une vésicule séminale (v. deuxième partie). Il est donc exact, comme le pensait Langenbacher, qu'il n'y a pas de vrai « *uterus masculinus* » chez le Lapin, et l'on doit rejeter la théorie de Von Mihalkovics, qui repose sur l'observation exacte d'un stade qui n'est cependant que transitoire.

Existe-t-il un utricule prostatique dérivé du sinus uro-génital, comme un vestige des connexions entre ce dernier et les canaux de Müller, suivant le type que l'on a décrit chez l'Homme, le Singe ou la Souris ? D'après ce qui précède, on voit que l'homologue de cette formation se retrouve chez le Lapin, dans la lame sinusaire ventrale incorporée à la vésicule séminale; c'est sous ce rapport seulement que l'on pourrait évoquer une certaine homologie entre la partie inférieure de la vésicule séminale du Lapin et l'utricule prostatique, tel qu'il a été décrit récemment chez d'autres Mammifères.

c) *Edification de la vésicule séminale.* — La formation de la vésicule séminale impaire du Lapin débute par la fusion des deux bulbes wolffiens. La soudure s'amorce dans la région la plus inférieure, où l'expansion du sinus uro-génital a réuni les deux constituants wolffiens à 22 jours (fig. 4) ; au-dessus, les deux bulbes sont encore séparés (fig. 5). Ils sont accolés à 23 jours (fig. 6), puis la cloison mitoyenne disparaît et la future vésicule séminale est pourvue de sa cavité impaire. L'organogénèse s'achèvera avec la différenciation des ampoules déférentielles. La marche de ce processus se comprend aisément lorsqu'on note la forme exacte des bulbes wolffiens dès les jours précédents. Chez l'embryon de 23 jours, par exemple, le diamètre du canal de Wolff n'augmente pas régulièrement, lorsqu'on le suit du haut en bas du cordon génital. A un niveau assez élevé, sa section s'accroît brusquement

par une dilatation dorsale qui, dans les coupes les plus hautes, apparaît comme une excroissance du canal, et qui marque le sommet du volumineux bulbe wolffien. Le jour suivant, l'épithélium élevé de cette excroissance dorsale prolifère dans le mésenchyme épaissi ; chaque bulbe prolonge le canal de Wolff, mais porte un diverticule dorsal, ébauche

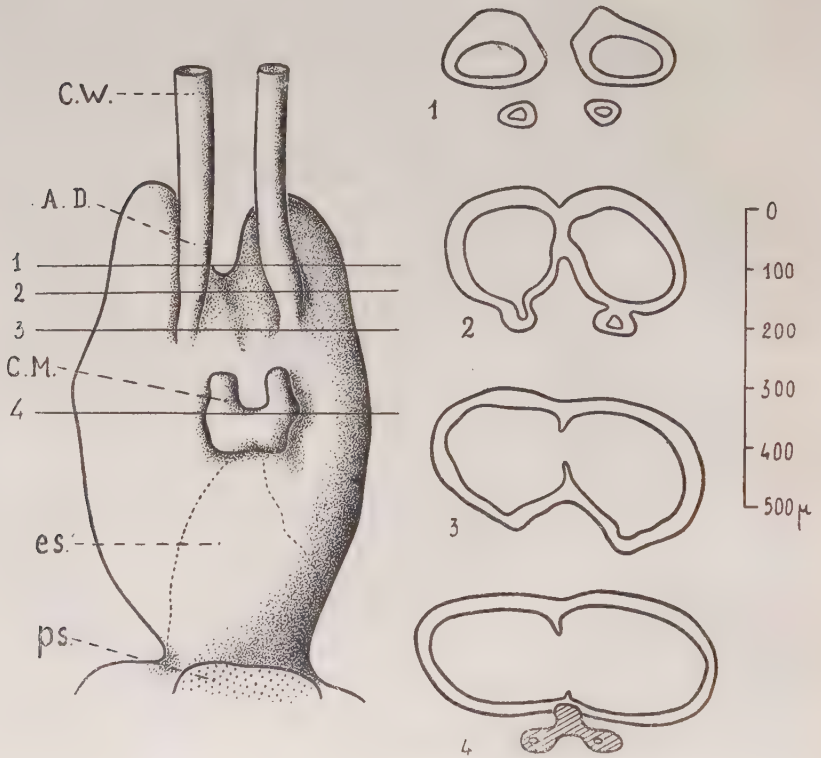


Fig. 7. — Reconstruction légèrement schématisée de la vésicule séminale d'un embryon de 25 jours, vue par la face dorsale.

Les ampoules déférentielles *(A. D.)* se détachent de la vésicule séminale. Les rudiments müllériens *(C. M.)* sont en rapport avec la lame sinusaire ventrale *(e. s.)*. Le pédicule sinusaire *(p. s.)*, qui relie la vésicule au sinus, est sectionné. Même échelle que figure 5.

d'une des cornes de la vésicule séminale. Un étranglement longitudinal s'amorce entre ce diverticule et la base du canal déférent, et évolue en un cloisonnement qui détache, à partir de ce point, les ampoules déférentielles de la vésicule séminale. Ainsi, dans l'embryon de 25 jours (fig. 7), chaque bulbe porte un repli externe en gouttière dont les bords se rapprochent et fusionnent ; les ampoules déférentielles déjà individualisées dans les parties hautes ne sont encore indi-

quées que par la gouttière, plus bas. La fin de cette organogenèse comporte la croissance peu marquée, à la suite de proliférations cellulaires, des cornes qui surmontent la vésicule séminale, et d'autre part la séparation complète des ampoules déférentielles, jusqu'au niveau de la lame sinusaire ventrale ; on trouve un court segment d'origine sinusaire dans la région inférieure de ces ampoules chez l'adulte.

En résumé, le canal déférent du Lapin résulte du développement du canal de Wolff embryonnaire jusqu'au sommet des bulbes wolffiens. Ces derniers sont à l'origine des ampoules déférentielles dans le prolon-

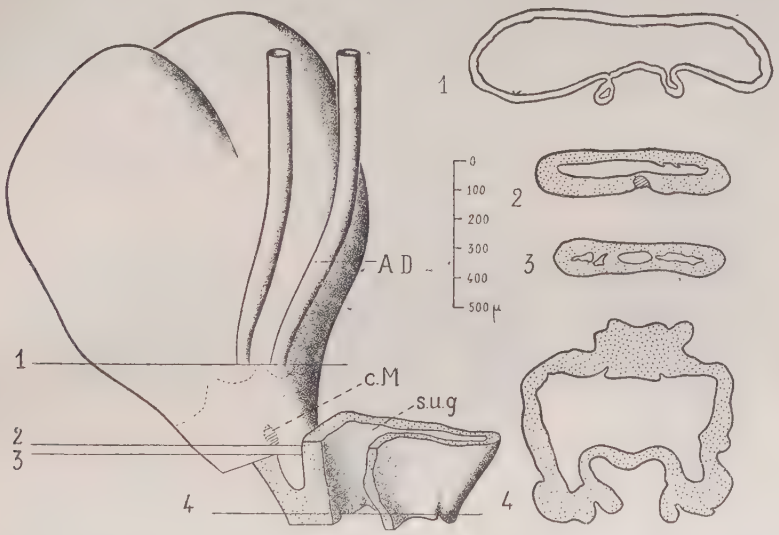


Fig. 8. — Reconstruction légèrement schématisée de la vésicule séminale d'un embryon mâle de 29 jours, et de ses rapports avec le sinus uro-génital. La prostate n'a pas été indiquée. Réduit de moitié par rapport aux figures 5 et 7. *C. M.* reste müllérien.

gement du déférent et de la vésicule séminale. Les ampoules déférentielles ne représentent pas la partie inférieure des canaux de Wolff à elles seules ; elles ne dérivent que d'une région ventrale étroite de ces derniers. La plus grande partie de la vésicule séminale, sauf le sommet de ses cornes, dérive non d'une évagination diverticulée des canaux de Wolff, mais de leur cloisonnement longitudinal. Elle comporte dans sa région inférieure une partie sinusaire, importante surtout en-dessous de l'abouchement des ampoules : c'est le niveau qui fonctionnera comme canal éjaculateur (fig. 8). On distingue aisément chez l'adulte ces deux constituants épithéliaux, dont la réaction aux hormones est différente (cf. A. Jost, 1943 *a*). La musculature de la vésicule séminale dérive,

pour la plus grande part, du mésenchyme du cordon génital, comme celle du vagin müllérien, et, comme cette dernière, elle s'hypertrophie sous l'action des œstrogènes chez l'adulte.

D. — RÉGRESSION DU CANAL DE WOLFF DE L'EMBRYON FEMELLE

Durant les premiers stades de l'organogenèse génitale, les canaux de Wolff sont beaucoup plus volumineux que les conduits müllériens. Alors que ces derniers ont à peu près totalement disparu chez le mâle à la fin du 23e jour, sauf dans le cordon génital, les conduits wolffiens sont encore bien représentés chez la femelle. Dans une portée de 23 jours, on relève cependant des différences entre les canaux de Wolff des deux sexes : leur section, au-dessus du cordon génital, oscille chez la femelle

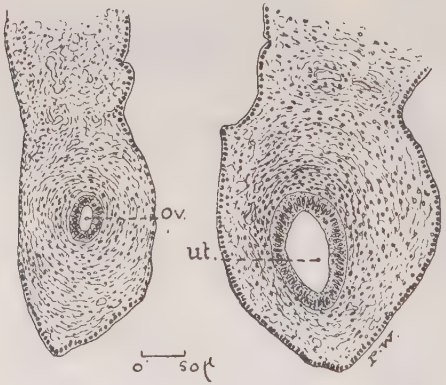


FIG. 9.
Sections à travers l'oviducte *(ov.)* et l'utérus *(ut.)* d'un embryon femelle au moment de la naissance.

entre 50 × 60 µ et 50 × 80 µ, et chez le mâle entre 50 × 60 µ et 75 × 95 µ. Les différences sont nettes surtout dans certaines régions, où la lumière des canaux de la femelle est réduite ; la paroi épithéliale est plus élevée, les noyaux moins réguliers ; et dans les segments les plus rétrécis, la cavité est encombrée de débris cellulaires, particulièrement vers le sommet et en-dessous du mésonéphros. Cependant, on remarque encore des mitoses à d'autres niveaux.

On suit encore le canal de Wolff sur toute sa longueur jusqu'au sinus uro-génital, chez l'embryon de 24 jours, mais il est très involué le long du corps de Wolff : sa section s'abaisse à 25 µ à certains endroits, où la lumière est oblitérée et la paroi épithéliale en dégénérescence ; il reste au contraire bien développé dans les parties basses du méso génital. Certains tronçons du canal ont disparu à 25 jours, une condensation du mésenchyme en signale parfois la trace ; ailleurs, c'est un cordon aveugle d'une vingtaine de µ de diamètre ; mais, juste au-dessus du cordon génital, la section atteint à nouveau 50 µ.

La régression est très avancée chez l'embryon de 26 jours, même dans le cordon génital, nous le verrons ultérieurement; il subsiste des vestiges plus ou moins atrophiés dans la partie médiane et au-dessus de l'ovaire; on peut même observer quelques mitoses dans cette région. Il y a de notables différences suivant les individus.

Au moment de la naissance, la régression des canaux de Wolff n'est en général pas absolument complète; mais les derniers vestiges, situés surtout aux deux extrémités du canal, sont extrêmement réduits.

Nous ne suivrons pas en détail le développement des canaux de Müller de la femelle. Indiquons seulement que la différenciation des parties tubaire et utérine est relativement tardive. Dans l'embryon de 26 jours, à la région tubaire (30 × 40 µ ou 40 × 50 µ) succède une portion utérine plus dilatée (60 × 75 µ environ) dans la région basse du méso, et à une hauteur de 1,75 mm. à peu près au-dessus de cordon génital. Les différences entre les diverses portions du conduit müllérien s'accusent nettement dès les jours suivants (fig. 9).

E. — DÉVELOPPEMENT DU VAGIN

L'organogenèse du vagin, dans les diverses espèces, a fait l'objet de nombreuses recherches et a donné lieu à diverses théories dont nous croyons utile de rappeler les étapes essentielles devant la pauvreté des renseignements fournis par la plupart des traités d'embryologie classiques.

On a tout d'abord fait dériver le vagin du sinus uro-génital. Pour Rathke, le vagin et même le corps utérin apparaîtraient comme une excroissance de la paroi dorsale du sinus; les canaux de Müller ne produiraient que les trompes et les cornes utérines, dans les espèces où celles-ci sont distinctes. Cependant, J. Müller (*Bildungsgesch. d. Genital,* 1830, pp. 82 et 83) faisait dériver le sommet de l'utérus de la fusion des conduits müllériens. Peu après, Valentin (*Handb. d. Entwicklungsgesch. d. Menschen,* 1835, pp. 422 et 423) supposait que le vagin de la femme provenait du sinus uro-génital, par suite d'un étranglement longitudinal de ce dernier qui serait divisé en un urètre et en un vagin.

La théorie de l'origine sinusaire du vagin régna jusqu'au milieu du siècle dernier; mais, peu après 1850, plusieurs auteurs (Thiersch, 1852; Leuckhart, 1853, etc.) insistent sur la fusion des canaux de Müller en un « canal génital », dont dériveraient l'utérus et le vagin. De tels faits sont observés par la suite dans diverses espèces par Kölliker, Dohrn... En ce qui concerne le Lapin, Langenbacher (1881) et Von Mihalkovics (1885) voient le conduit vaginal dériver du canal génital müllérien. A partir de cette époque, on admit généralement l'origine müllérienne du vagin des Mammifères; dans cette conception, le sinus uro-génital subit un raccourcissement considérable dans certaines espèces pour constituer le vestibule.

Or, en 1884, Tourneux et Legay décrivent, chez le fœtus humain, la fusion de la partie inférieure des canaux de Wolff avec le canal génital, et estiment que les canaux de Wolff concourent à la genèse du vagin. De nombreuses recherches parlent en faveur de cette manière de voir. Mlisberg (1924) explique

de cette façon la genèse du vagin de la femme; le cas du Rat est un peu plus complexe, d'après le même auteur, car il s'ajoute, sous les parties mullériennes et wolffiennes, un long tronçon détaché de la face dorsale du sinus uro-génital. Pour ce qui est du Lapin, BAXTER (1933) attribue un rôle prédominant aux canaux de Müller et un rôle sensible aux canaux de Wolff : les deux renflements qui terminent ces derniers fusionneraient à leur base et s'interposeraient ainsi entre l'extrémité du canal génital müllérien et le sinus uro-génital, vers le stade de 48 cm. Le tissu wolffien constituerait à ce niveau un amas épithélial plein, d'où dériverait le quart postérieur du vagin, sans que le sinus uro-génital intervienne.

Cependant, peu de temps après les recherches de TOURNEUX et LEGAY, dans deux brèves publications, RETTERER (1891) revenait à une conception rappelant celle de VALENTIN et apportait une intéressante contribution à l'embryologie comparée, qui seule permet de saisir les rapports entre les observations portant sur des espèces variées. D'après cet auteur, en-dessous du point d'abouchement des canaux de Müller, deux plis « étranglent le sinus uro-génital et le divisent en un canal antérieur (urètre) et en un canal postérieur (vagin) ». Toute la partie inférieure du vagin de la femme proviendrait ainsi du sinus uro-génital; seule sa partie supérieure serait müllérienne. Le court tronçon externe non cloisonné du sinus uro-génital constitue le vestibule. Or, l'importance du vestibule est très variable selon les espèces; RETTERER constate que le cloisonnement longitudinal du sinus ne se réalise que sur une faible longueur, dans les espèces dont le vestibule est particulièrement long (Jument, Truie, Chienne, Chatte et Lapine); par contre, « le sinus uro-génital se cloisonne tout entier, à partir du point d'abouchement des canaux de Müller jusqu'à son extrémité cutanée », chez le Cobaye, la Rate, la Souris dont le vestibule est inexistant.

Il est certain que le travail de RETTERER manque de données sur le mode de disparition des canaux de Wolff au sommet du cordon vaginal sinusaire, problème dont la solution s'est avérée délicate. Il appartint surtout à E. VILAS (1932-1933) de montrer comment, dans l'espèce humaine, la partie inférieure des canaux de Wolff, englobés dans un massif sinusaire, régressent sans participer à l'histogenèse vaginale (voir aussi KEMPERMANN, 1935). Il semble hors de doute, après ces travaux, que la plus grande partie du vagin de la femme dérive du sinus uro-génital, ainsi que l'utricule prostatique de l'Homme (VILAS, 1933); mais VILAS et KEMPERMANN admettent que l'ébauche vaginale ne résulte pas d'un simple cloisonnement longitudinal du sinus. La question qui divise encore les auteurs porte sur l'étendue de la portion d'origine müllérienne au sommet du vagin. La comparaison entre l'embryologie vaginale du Porc et de la Femme conduit KEMPERMANN (1934-1935) à une conception voisine de celle de RETTERER. Récemment, A. RAYNAUD (1942), dans une étude très poussée sur la Souris, démontre l'origine sinusaire du vagin de ce Rongeur, et malgré le grand éloignement zoologique entre l'espèce humaine et la Souris, retrouve des aspects comparables à ceux décrits par VILAS.

Nous avons cherché à préciser non seulement l'évolution des canaux de Müller dont l'importance est prédominante dans l'histogenèse vaginale du Lapin, mais aussi le sort des canaux de Wolff dont BAXTER fait dériver le quart inférieur de l'organe, et le rôle du sinus uro-génital. Pour la diagnose des dérivés du sinus uro-génital, outre les critères histologiques habituels, A. RAYNAUD a utilisé, sur l'embryon de Souris, une méthode excellente, la métaplasie épithéliale sous l'action

des œstrogènes. Ce procédé n'est pas utilisable chez la Lapine, dont l'équilibre endocrinien gravidique n'est compatible qu'avec des traces minimes de folliculine ; d'ailleurs, même chez l'adulte, nous n'avons pas obtenu la kératinisation du conduit urétro-vaginal sous l'influence d'un traitement folliculinique. Ce dernier ne provoque qu'une hyperplasie épithéliale ; on note cependant que cette réaction s'étend au court tronçon d'origine sinusaire à la base du vagin (A. Jost, 1943 *a*).

a) *Rapport des conduits sexuels avec le sinus uro-génital.* — La structure du cordon génital des deux sexes ne présente pas de différence très importante à l'âge de 20 jours. Nous avons déjà noté que les canaux

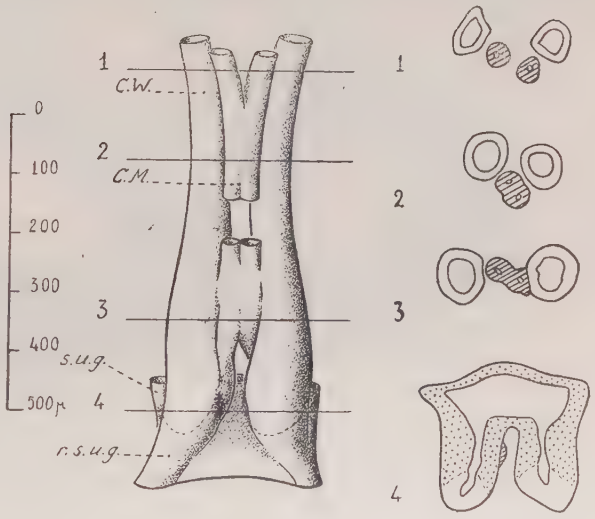


Fig. 10.

Reconstruction légèrement schématisée de la partie inférieure des voies génitales d'un embryon femelle de 20 jours, vue par la face dorsale. Les canaux de Wolff *(C. W.)* sont insérés sur deux replis dorsaux du sinus uro-génital, *r. s. u. g.* Les canaux de Müller *(C. M.)* ont été interrompus pour la clarté de la figure. Même échelle que les figures 5 et 7.

de Wolff s'ouvrent indépendamment dans le sinus uro-génital, au sommet de deux replis de la face dorsale de celui-ci (fig. 10), et se raccordent chacun à une sorte de goulot sinusaire. Chez le mâle, ces deux replis confluent vers le 22e jour sous les canaux de Wolff (fig. 5) ; chez la femelle, ils ne font que s'accoler par leurs faces internes, et les bulbes wolffiens continuent à s'ouvrir dans le sinus par deux orifices distincts. Dès l'âge de 23 jours (fig. 12 *A*), le sommet de ces replis, qui portent le biseau terminal des canaux de Wolff, s'est détaché de la face dorsale du sinus, et, sous le futur vagin, il existe un tronçon impair creusé de deux cavités. La coupe permet d'y reconnaître les tissus wolffien et sinusaire (fig. 11). Ce dernier a en section la forme d'un X dont les branches sont d'autant plus longues que l'on se rapproche du sinus uro-génital (cf. fig. 12 *A*, coupe *4*).

La portion inférieure du vagin, d'origine sinusaire, s'allonge ensuite

légèrement (fig. 12 et 13), sans qu'il soit possible de faire la part exacte des processus de prolifération et de cloisonnement. Au cours de ces transformations, les orifices qui faisaient communiquer le sinus et les conduits wolffiens se sont oblitérés; chez l'embryon de 25, et surtout de 26 jours, le futur vagin est rattaché au sinus uro-génital par un pédicule plein, et qui se termine entre les extrémités des canaux de Wolff. Cette partie sinusaire subsistera et constituera le segment postérieur du vagin; mais, contrairement à ce qui se passe dans d'autres espèces, elle reste particulièrement courte (cf. fig. 13).

En somme, les cellules claires et polygonales, identiques à celles du sinus uro-génital, que l'on trouve à la partie inférieure du vagin de la Lapine, sont d'origine sinusaire, comme le prouvent non seulement

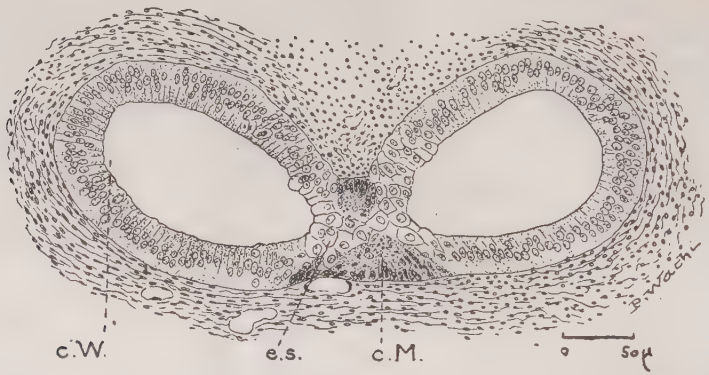


FIG. 11. — Rapports entre les épithéliums wolffiens *(C. W.)*, sinusaires *(e. s.)* et müllériens *(C. M.)* dans la partie terminale des voies génitales d'une femelle de 23 jours.

leur aspect ou leur réaction chez l'adulte, mais surtout leur mise en place durant les stades précoces de l'organogenèse vaginale. Contrairement à l'opinion de BAXTER, les deux bulbes wolffiens restent distincts, mais ils sont réunis à leur base par du tissu provenant du sinus uro-génital, et au niveau duquel parviennent les ébauches müllériennes.

Au stade de 20 jours, les conduits müllériens (parfois un seul lorsqu'il y a une inégalité de croissance) arrivent jusqu'au contact de l'épithélium du sinus; ce ne sont que des cordons épithéliaux éosinophiles aveugles et indifférenciés (fig. 10). Lorsque les bulbes wolffiens sont réunis à leur base, les extrémités müllériennes sont scindées en deux lames qui se prolongent sous l'épithélium sinusaire (fig. 12). Cette disposition subsistera au moment de la naissance; le vagin müllérien se termine alors par deux lames situées sous le tissu sinusaire et indépendantes du tissu wolffien.

b) *Evolution des canaux de Wolff.* — Le seul aspect des reconstructions suffit à montrer l'importance considérable des canaux de Wolff de la femelle jusque dans les derniers jours de la vie intra-utérine. Séparés par le mésenchyme dans la moitié supérieure du cordon génital, ils sont en contact, dès le 22e jour, dans leur région postérieure la plus

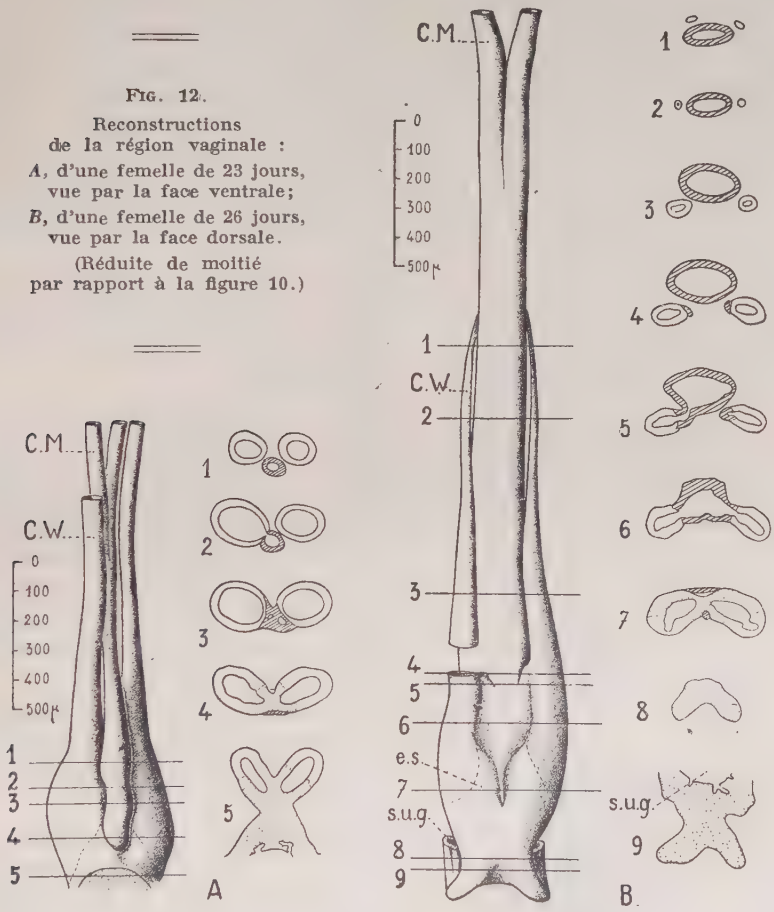


FIG. 12.
Reconstructions de la région vaginale :
A, d'une femelle de 23 jours, vue par la face ventrale;
B, d'une femelle de 26 jours, vue par la face dorsale.
(Réduite de moitié par rapport à la figure 10.)

renflée, avec les extrémités peu différenciées des voies müllériennes qu'ils enserrent étroitement (fig. 12), et plus bas ils sont réunis par l'épithélium sinusaire, sous lequel parvient le tissu müllérien.

Cependant on observe, à certains stades, des rapports étroits entre les deux sortes de conduits, dont les épithéliums peuvent être en continuité. Signalons tout d'abord qu'il peut exister à 23 jours une communication transitoire entre le vagin müllérien et les bulbes wolffiens,

comme celle décrite chez le mâle (cf. fig. 6). Une autre connexion plus importante entre les deux sortes de gonoductes s'établit plus bas, vers le 26e jour, lorsque la région postérieure des voies müllériennes, restée peu différenciée jusque-là, prend un développement important ; à la suite d'actions mécaniques intenses, la paroi des renflements wolffiens se rompt et les deux types d'épithélium sont en continuité dans la région subterminale du vagin (fig. 12 *B*, coupe *6*). Il s'agit là encore d'une conformation transitoire ; un étranglement longitudinal des deux côtés du tube müllérien isole, de part et d'autre du vagin, les canaux de Wolff avec un peu de tissu müllérien. Ce processus est en pleine évolution chez l'embryon de 26 jours (fig. 12 *B*) et se complète le lendemain : l'étranglement latéral du sinus s'est poursuivi jusqu'au niveau de l'épithélium sinusaire de la base du vagin, et l'on retrouve, à côté des résidus wolffiens très réduits de l'embryon de 27 jours, quelques cellules müllériennes.

Dans les jours suivants, les canaux de Wolff ne se signalent plus que par des cordons cellulaires atrophiés, à peine colorables (fig. 13). Il est probable qu'ils régressent complètement par la suite et qu'il ne subsiste aucun canal de Gärtner chez l'adulte.

c) *Développement du vagin.* — Depuis le moment où ils ont atteint le sinus uro-génital au 20e jour, et pendant toute la durée de l'organogenèse vaginale, les canaux de Müller restent constamment, à leur extrémité, en contact avec du tissu d'origine sinusaire. L'importance de cette participation sinusaire à l'édification du vagin est grande, non par son étendue, mais par la lumière qu'elle apporte sur le mode de disparition des canaux de Wolff au sommet du tronçon vaginal sinusaire ; ces conduits ne participent pas à la genèse du vagin qui résulte essentiellement du développement des canaux de Müller.

L'examen des reconstructions rend inutile la description détaillée. Sauf dans leur partie subterminale, les deux conduits müllériens possèdent une lumière indépendante jusqu'au 23e jour, qui marque la date de leur fusion en un conduit unique (1).

Le vagin müllérien est bien différencié à 24 jours, si ce n'est les deux lames qui le terminent, au niveau du tronçon vaginal sinusaire. Un pas décisif est réalisé dans l'embryon de 26 jours (fig. 12 *B*) ; dans le cordon génital, c'est à présent le vagin müllérien qui tient la place la plus importante non seulement dans sa partie supérieure dilatée, mais aussi dans la région inférieure dont le volume s'accroît impétueusement entre les deux bulbes wolffiens réduits ; la lame ventrale, surtout, prolifère, de sorte que les vestiges wolffiens sont rejetés du côté dorsal, où ils dégénéreront.

(1) Comme l'avaient déjà vu Tourneux et Legay (1884), cette fusion débute dans la région subterminale et progresse aussi bien en arrière qu'en avant.

Ainsi il existe, sous le vagin müllérien, un tronçon sinusaire qui a

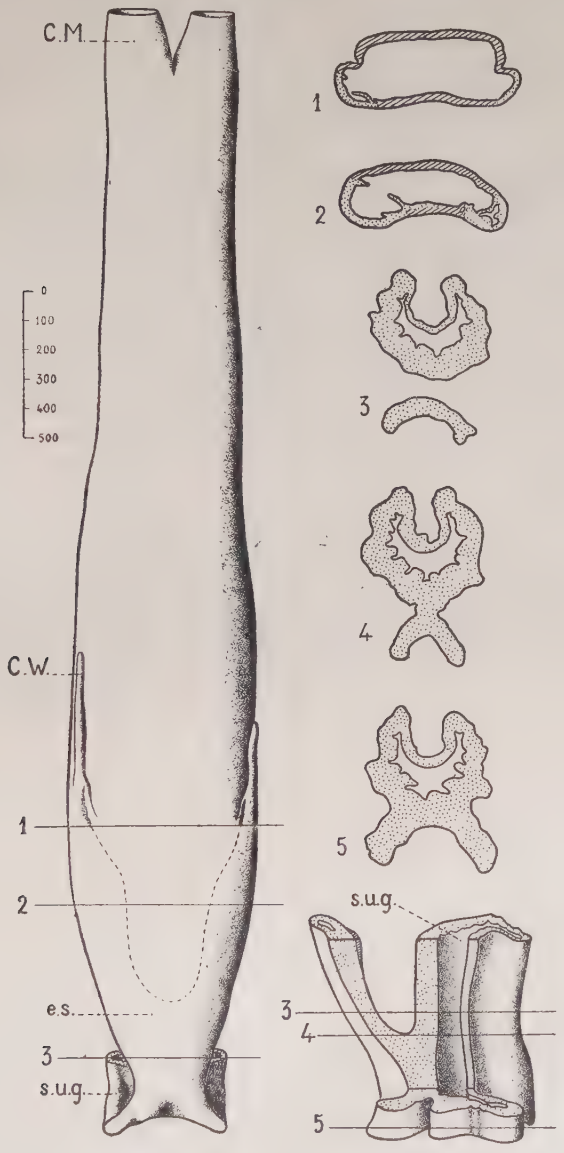


Fig. 13. — Reconstruction légèrement schématisée du vagin d'une femelle de 29 jours et de ses rapports avec le sinus uro-génital. Même échelle que figure 12.

une origine comparable à celui que nous avons vu s'édifier sous la vésicule séminale, mais présente un aspect différent. Chez le mâle, le

tissu sinuaire est effilé entre les parties wolffiennes latérales; chez la femelle, il a été supplanté ou recouvert peu à peu dans sa partie médiane par le développement des lames müllériennes terminales, il remonte sur les deux côtés sous les vestiges wolffiens. Le sinus uro-génital n'a pas subi de division longitudinale notable; il persiste comme chez le mâle en donnant un canal uro-génital, ou urétro-vaginal.

La comparaison qu'établissait RETTERER dans l'organogenèse vaginale de divers Mammifères se trouve précisée par les études récentes. Chez le Lapin, la plus grande partie du sinus uro-génital reste indivise, et la presque totalité du vagin est d'origine müllérienne. Au contraire, chez la Femme ou la Souris, la plus grande partie du vagin tire son origine de la face dorsale du sinus uro-génital, et la partie müllérienne est très réduite ou peut être inexistante. Il serait intéressant de préciser la participation müllérienne à l'organogenèse vaginale dans les espèces où le sinus uro-génital subit un cloisonnement partiel.

L'embryologie comparée remet ainsi en question la définition du terme « vagin ». On définit en général cet organe par son pôle physiologique distinct de celui de l'utérus ou matrice, et par sa situation anatomique. On peut préférer une définition embryologique, qui fait dériver le vagin du sinus uro-génital, la partie fusionnée des canaux de Müller constituant le « corps de l'utérus ». Cette conception se heurte à une difficulté grave : la Lapine n'aurait pratiquement pas de vagin et posséderait un volumineux corps utérin, dans lequel ne se développe jamais aucun embryon; bien plus, dans cette espèce, les œufs ne peuvent même pas subir de « migration interne », qui les conduise d'une corne à l'autre, à travers le « corps utérin », migration qui n'est pas rare chez la Chatte, par exemple. Il est préférable de conserver la distinction classique entre utérus et vagin, en notant bien que le vagin est un organe qui tire son origine de deux constituants embryologiques : les canaux de Müller et la face dorsale du sinus uro-génital (en négligeant la portion cutanée, qui serait cependant importante dans certains cas). Suivant les espèces, l'un ou l'autre de ces tissus joue le rôle prédominant. Le physiologiste doit connaître ces variations : le vagin müllérien de la Lapine et le vagin sinusaire du Rat ne sont pas homologues, et présentent des réactions physiologiques différentes.

La connaissance de ces données a pris une grande importance théorique dans l'étude de la physiologie génitale. Après les premiers travaux de A. LACASSAGNE (1933) et de R. COURRIER et G. GROS (1934), on a constaté que diverses régions du tractus génital mâle, en particulier certaines portions des glandes prostatiques, l'urètre et l'utricule prostatique, de l'adulte ou de l'embryon, subissent, sous l'action des œstrogènes, une métaplasie épithéliale, analogue à celle du vagin du Rat ou de la Souris. On a songé à expliquer cette réaction de « type vaginal » commune à diverses parties de l'appareil génital par une communauté d'origine embryologique, et l'on assigna, aux territoires qui se

kératinisent dans les deux sexes sous l'action des œstrogènes, une provenance müllérienne, par suite des idées généralement admises sur l'origine du vagin. On doit à ZUCKERMAN (1936-1940) une hypothèse qui répond aux données embryologiques : la métaplasie épithéliale et la stratification peuvent apparaître après un stimulus œstrogène dans les formations épithéliales, dans l'édification desquelles l'épithélium du sinus uro-génital a joué un rôle. Les dérivés müllériens présentent, au contraire, une réaction glandulaire. ZUCKERMAN a étayé cette théorie par de nombreuses recherches sur les Primates; BURNS sur l'Opossum, et RAYNAUD sur l'embryon de la Souris, lui apportèrent une belle confirmation; nous renvoyons au travail de RAYNAUD (1942 *a*) pour l'étude de détail de ce problème.

Il convient cependant de signaler le cas particulier de la prostate du Chat qui réagit à la folliculine par une mucification très intense (R. COURRIER et G. GROS, 1938), et pourtant tire fort probablement son origine du sinus génital. Ajoutons, en ce qui concerne la Lapine, que, comme l'a noté R. COURRIER dès 1924, le vagin müllérien ne se kératinise pas et ne desquame pas en phase folliculaire ; son épithélium simple se mucifie ; sous l'action des œstrogènes, on note, par contre, une certaine hyperplasie de l'épithélium du canal urétro-vaginal (A. JOST, 1934 *a*). La technique du frottis vaginal n'est donc pas applicable à la Lapine.

3. — DÉVELOPPEMENT DE LA PROSTATE ET DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES

Notre intention n'est pas d'étudier l'histogenèse des diverses glandes accessoires; il nous suffira de retenir certaines données utiles dans la suite de ce travail (1).

A. — RÉGION PROSTATIQUE

Nous n'examinerons pas en détail l'histogenèse des différentes glandes que l'on trouve dans la « région prostatique », car, pour apporter des données précises, il est nécessaire d'en suivre l'évolution depuis les stades embryonnaires jusqu'à l'époque de la puberté. Ce travail a déjà fait l'objet de recherches de l'Ecole de U. GERHARDT, pour qui il existe chez le lapin trois masses glandulaires différentes (cf. LEYDOLPH, 1930; G. GERHARDT, 1936) :

— La *glandula vesicularis*, craniale, tubulo-alvéolaire chez l'adulte ;

— La *glandula prostata*, caudale, tubulo-alvéolaire également ;

— La *glandula Cowperi superior*, latérale, formée d'ébauches multiples et en nombre variable, acineuse comme la *glandula Cowperi inferior*.

Toutes ces glandes tirent leur origine du sinus uro-génital et présentent des différences encore peu marquées chez l'embryon à l'époque de la naissance; cependant, la prostate caudale est plus chromophile que les autres ébauches.

(1) Signalons seulement qu'il existe des ébauches des glandes bulbo-urétrales dans les deux sexes.

Au point de vue embryologique, on distingue, depuis Pallin (1901), qui a étudié des embryons de 3 et 7 cm., trois masses « prostatiques » principales de chaque côté : un lobe « cranial » appliqué sur la face dorsale de la vésicule séminale, un lobe « caudal » situé un peu plus bas, et, sur le côté, un « lobe « latéral », composé en réalité par trois ou quatre glandes débouchant indépendamment dans l'urètre.

La figure 5 met en évidence ces ébauches dans un embryon de 22 jours. Les bourgeons de la prostate craniale sont les plus volumineux et s'enfoncent dans le mésenchyme du cordon génital sous forme de massifs globuleux; ils sont déjà indiqués chez l'embryon plus jeune, mais à

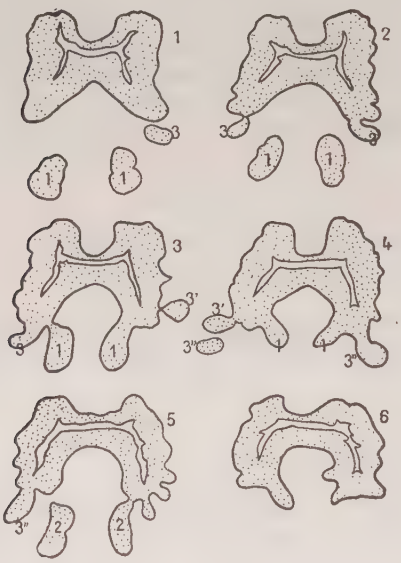


Fig. 14.

Contours des coupes de la région prostatique d'un embryon de 24 jours.

De *1* à *6*, sens cranio-caudal. *1*, prostate craniale; *2*, prostate caudale; *3*, *3'* et *3''*, prostate latérale.

Intervalle entre les niveaux : *1-2* : 45 μ; *2-3* : 60 μ ; *3-4* : 60 μ ; *4-5* et *5-6* : 67,5 μ.

22 jours ils sont assez développés pour constituer un test évident de l'évolution dans le sens mâle de cette région du sinus uro-génital. Dans la « région prostatique » d'un embryon de 24 jours (fig. 14), on voit les différentes ébauches se détacher de la paroi du sinus uro-génital et s'avancer dans le mésenchyme environnant. Les jours suivants, les bourgeons se ramifient, mais ils restent pleins et massifs encore au moment de la naissance.

Les ébauches prostatiques de la femelle apparaissent également sur replis dorsaux du sinus uro-génital; elles ne sont en général constituées que par de faibles protubérances épithéliales; mais il y a de grandes variations individuelles, il faut peut-être dire raciales (1). Les pros-

(1) On a pu montrer que, chez le Rat, la présence d'une prostate femelle bien développée caractérisait certaines lignées.

tates femelles les plus développées que nous ayons trouvées sont constituées en fin de gestation par une paire de bourgeons nettement dessinés, mais moins gros que ceux du mâle de 22 jours (fig. 15). Cette différenciation inusitée, quoique modeste par sa taille, ne s'accompagne d'aucune particularité sensible des rudiments wolffiens. Il était nécessaire de préciser ces données, de manière à pouvoir déceler exactement toute action androgène s'exerçant sur la femelle.

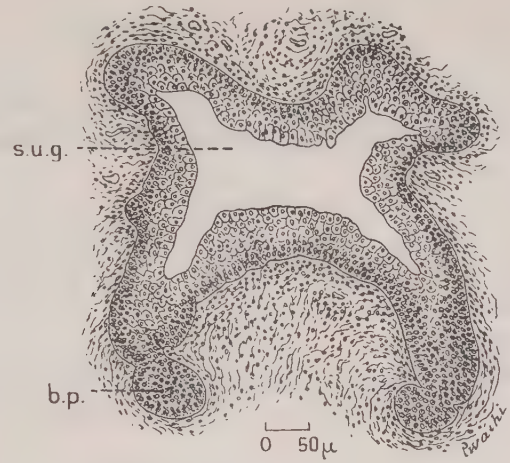


FIG. 15.
Prostate particulièrement bien développée d'un embryon femelle de 28 jours. *b. p.*, **bourgeon prostatique sur le sinus uro-génital** *(s. u. g.)*.

B. — ORGANES GÉNITAUX EXTERNES

En ce qui concerne l'embryologie du tubercule génital du Lapin, nous renvoyons à l'important travail publié en 1927 par deux élèves de U. GERHARDT, et dans lequel G. GÜNTHER retrace l'histoire des organes génitaux externes mâles, alors que W. BABEN étudie l'embryon femelle.

Les *genitalia* externes présentent de grandes ressemblances dans les deux sexes. La distance ano-génitale, en particulier, est à peine différente, et la femelle ne possède comme le mâle qu'un seul orifice externe, à l'extrémité du canal urétro-vaginal. Chez l'embryon, la première différence notable entre les sexes apparaît entre le 23e et le 25e jour, d'après GÜNTHER et BADEN, au cours du développement du prépuce et de la lame balano-préputiale. Celle-ci entoure presque complètement la *pars libera* du pénis, sauf au niveau du *frenulum*; chez la femelle, au contraire, la *pars libera clitoridis* n'est que partiellement enveloppée par cette lame; l'homologue du *frenulum* a une largeur égale à un quart de la circonférence, alors que, chez le mâle, le *frenulum* n'atteint que le huitième. De plus, à son extrémité, le canal urétro-vaginal n'est pas axial comme l'urètre mâle, mais plus ventral et passe entre les deux

bords de la lame balano-préputiale, si bien qu'ultérieurement la partie terminale du canal n'est pas enfermée dans un fourreau pénien, mais s'ouvre, en une fente, au niveau de la vulve. Cette différence persiste chez la femelle adulte, dont les organes génitaux externes sont masculinisés sous l'action d'androgènes (A. Jost, 1944).

En somme, ce caractère sexuel se différencie relativement tard chez l'embryon.

RÉSUMÉ

I. — Un *historique* retrace les faits principaux acquis jusqu'ici sur l'intersexualité hormonale et l'étude des sécrétions génitales embryonnaires.

II. — *Embryologie génitale normale* :

1° L'étude de la différenciation des glandes génitales est rapportée d'après B. M. Allen; on y a ajouté des observations personnelles sur l'interstitielle et sur des rudiments corticaux présents à la surface du testicule.

2° Le canal de Müller s'édifie de la même manière dans les deux sexes, jusque vers le moment où commence la flexion sexuelle somatique (20e jour).

3° La partie supérieure et médiane des canaux de Müller du mâle commence à régresser au 21e jour. La même région des canaux de Wolff de la femelle s'atrophie au 24e jour.

4° Dans le cordon génital du mâle se différencient les ampoules déférentielles et la vésicule séminale impaire du Lapin. Celle-ci a une origine wolffienne et comporte dans sa région inférieure un tronçon issu du sinus uro-génital.

5° Dans le cordon génital de la femelle, des bulbes wolffiens occupent une place importante jusqu'au 26e jour. Le vagin müllérien de la Lapine se raccorde par un court tronçon sinusaire au sinus uro-génital resté indivis comme celui du mâle. L'histogenèse vaginale de la Lapine est comparée à celle des autres Mammifères.

6° La prostate commence à apparaître chez le mâle au 21e jour, et les organes génitaux externes se différencient plus tard.

BIBLIOGRAPHIE

ALLEN (B. M.), 1904. — The embryonic development of the ovary and testis of the Mammalia. *Am. J. Anat.*, **3**, 86.

BASCOM (K. F.), 1923. — The interstitial cells of the gonads of Cattle, wtih especial reference to their embryonic development and significance. *Am. J. Anat.*, **31**, 223-259.

BAXTER (J. S.), 1933. — The development of the vagina in the Rabbit. *J. Anat.*, **67**, 555.

BERKOWITZ (P.), 1937. — Effects of oestrogenic substances in Lebistes reticulatus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **36**, 416.

BISSONNETTE (T. H.), 1924. — The development of the reproductive ducts and canals in the free-martin with comparison of the normal. *Am. J. Anat.*, **33**, 267-347.

BOUIN (P.) et ANCEL (P.), 1903. — Sur la signification de la glande interstitielle du testicule embryonnaire. *C. R. Soc. Biol.*, **55**, 1682.

BRADLEY (E. M.), 1941.— Sex differentiation of chick and duck gonads as studied in homoplastic and heteroplastic host-grafts combinations. *Anat. Rec.*, **79**, 507-530.

BRAMBELL (F. W.), 1927. — The development and morphology of the gonad of the Mouse. Part I. *Proc. Roy. Soc. B.*, **101**, 391.

— 1928. — Id. Part II. *Proc. Roy. Soc. B.*, **102**, 206.

BRUNNER (J.) and WITSCHI (E.), 1946. — Hormonal modification of sex development in female Hamster. *Anat. Rec.*, **94**, 367.

BURNS (R. K.), 1925. — The sex of parabiotic twins in Amphibia. *J. Exp. Zool.*, **42**, 31-89.

— 1930. The process of sex transformation in parabiotic Amblystoma. I. Transformation from female to male. *J. Exp. Zool.*, **55**, 123-159.

— 1931. — Id. II. Transformation from male to female. *J. Exp. Zool.*, **60**, 339-387.

— 1935. — Id. III. Conversion of testis to ovary in heteroplastic pairs of *A. tigrinum* and *A. punctatum*. *Anat. Rec.*, **63**, 101-131.

— 1938. — The effect of cristalline sex hormones on sex differentiation in *Amblystoma*. I. Oestrone. *Anat. Rec.*, **71**, 447-467.

— 1939 *a*. — Id. II. Testosterone propionate. *Anat. Rec.*, **73**, 73.

— 1939 *b*. — The differentiation of sex in the Opossum *(Didelphys virginiana)* and its modification by the male hormone (testosterone propionate). *J. Morphol.*, **65**, 65.

— 1939 *c*. — Sex differentiation during the early pouch stages of the Opossum. *J. Morphol.*, **65**, 497.

— 1940. — Histological reactions of the uro-genital sinus and its derivates to sex hormones in young Opossums. *Anat. Rec.*, **76**, suppl. 83.

— 1942. — Hormones and the growth of the parts of the uro-genital apparatus in mammalian embryos. *Cold Spring Harb. Sympos. Quant. Biol.*, **10**, 27-34.

— 1945. — Bisexual differentiation of the sex ducts in Opossums as a result of treatment with androgens. *J. Exp. Zool.*, **100**, 119.

BURRILL (M. W.) and GREENE (R. R.), 1939. — Experimental intersexuality : correlation between treatment and degree of masculinisation of genetic female Rat. *Am. J. Physiol.*, **126**, 452.

BURRILL (M. W.), GREENE (R. R.) and IVY (A. C.), 1940. — Id. : lateral asymetry in the Rat intersex. *Anat. Rec.*, **76**, 173-182.

BUYSE (A.), 1935. — The differentiation of transplanted mammalian gonad primordia. *J. Exp. Zool.*, **70**, 1.

DANTCHAKOFF (V.), 1935. — Sur l'inversion sexuelle expérimentale de l'ébauche testiculaire chez l'embryon de Poulet. *C. R. Ac. des Sc.*, **200**, 1983.

— 1936 *a*. — Histoire d'un Coq. *Actual. Sc. et Industr.*, n° 370, Hermann.
— 1936 *b*. — Réalisation du sexe à volonté par inductions hormonales : I. Inversion du sexe dans un embryon génétiquement mâle. *Bull. Biol. Fr.-Belg.*, **70**, 241-307.
— 1936 *c*. — L'hormone mâle dans l'histogenèse des Mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, **123**, 873.
— 1937 *a*. — Sur l'obtention expérimentale des free-martins chez le Cobaye et sur la nature du facteur conditionnant leur histogenèse sexuelle. *C. R. Ac. Sc.*, **204**, 195.
— 1937 *b*. — Réalisation..., etc. II. Inversions et déviations de l'histogenèse sexuelle chez l'embryon de Mammifère génétiquement femelle. *Bull. Biol. Fr.-Belg.*, **71**, 269.
— 1938. — Id. III. Inversions et déviations dans l'histogenèse sexuelle chez l'embryon de Poulet traité par l'hormone mâle. *Bull. Biol. Fr.-Belg.*, **72**, 187.
De Beaumont (J.), 1933. — La différenciation sexuelle dans l'appareil urogénital du Triton et son déterminisme. *Arch. f. Entwicklungsmech.*, **129**, 120-179.
Eversole (W. J.) et D'Angelo (S. A.), 1942. — The effect of pregneninolone on sex differentiation in the tadpole. *Anat. Rec.*, **82**, Abst. 464.
Firket (J.), 1914. — Recherches sur l'organogenèse des glandes sexuelles chez les Oiseaux. *Arch. Biol.*, **29**.
Foote (C. L.), 1941. — Modifications of sex development in the marbled salamander by administration of synthetic sex hormones. *J. Exp. Zool.*, **86**, 291-320.
Foote (C. L.) and Witschi (E.), 1939. — Effect of sex hormones on the gonads of frog larvae *(Rana clamitans)*. Sex inversion in females; stability in males. *Anat. Rec.*, **75**, 75.
Gaarenstroom (J. H.), 1937. — Influence of oestrone (menformon) on the sex of chicken embryos. *Acta Brev. Neerl.*, **7**, 156-159.
Gallien (L.)., 1938. — Action des hormones sexuelles dans la différenciation du sexe chez *Rana temporaria*. *Bull. Biol. Fr.-Belg.*, **72**, 269.
— 1941. — Recherches sur l'action amphisexuelle de l'hormone femelle (œstradiol) dans la différenciation du sexe chez *Rana temporaria*. *Bull. Biol. Fr.-Belg.*, **75**, 369.
— 1944. — Recherches expérimentales sur l'organogenèse sexuelle chez les Batraciens Anoures. *Bull. Biol. Fr.-Belg.*, **78**, 257-359.
— 1945. — Action masculinisante de la prégnèninolone sur les caractères sexuels somatiques de *Discoglossus pictus*. *C. R. Soc. Biol.*, **139**, 633.
Godet (R.), 1946. — Modifications de l'organogenèse sexuelle de l'embryon de Taupe par action des hormones androgènes et œstrogènes : topographie de l'urètre des nouveau-nés de sexe femelle. *C. R. Ac. Sc.*, **223**, 436.
Gerhardt (U.), Günther (G.) und Baden (W.), 1927. — Zur Entwicklung der äusseren Genitalien des Kaninchens. *Zeitschr. Anat. Entwicklungsgeschichte*, **84**, 270-413.
Greene (R. R.) and Burrill (M. W.), 1939. — Experimental intersexuality : modifications of embryonic sexual development obtained by giving large amounts of oestrogens to the pregnant Rat. *Am. J. Physiol.*, **126**, 510.
— 1940. — Id. : the effects of combined oestrogens and androgens on the embryonic sexual development of the Rat. *Am. J. Physiol.*, **129**, 368.
Greene (R. R.) and Ivy (A. C.), 1937. — The experimental production of intersexuality in the female Rat with testosterone. *Science*, **86**, 200.
Greene (R. R.), Burrill (M. W.) and Ivy (A. C.), 1938 *a*. — Further effects of androgenic substances on sexual development in the female white Rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **38**, 1.
— 1938 *b*. — Some effects of androsterone on sexual development in the female Rat. *Science*, **87**, 396.
— 1938 *c*. — The experimental production of intersexuality in the female Rat. *Am. J. Obstet.*, **36**, 1038-1046.
— 1938 *d*. — Experimental intersexuality : the production of feminized males Rats by antenatal treatment with oestrogens. *Science*, **88**, 130-131.

— 1939 *a*. — Id. : the paradoxical effect of oestrogens on the sexual development of the female Rat. *Anat. Rec.*, **74**, 429.
— 1939 *b*. — Id. : the effect of antenatal androgens on sexual development of female Rats. *Am. J. Anat.*, **65**, 415.
— 1940. — Id. : the effects of oestrogens on the antenatal development of the Rat. *Am. J. Anat.*, **67**, 305-340.
— 1941. — Id. : the effects of combined oestrogens and androgens on the embryonic sexual development of the Rat. *J. Exp. Zool.*, **87**, 211.
— 1942. — Id. : the relative sensitivy of male and female Rat embryos to administrated oestrogens and androgens. *Physiol. Zool.*, **15**, 1-12.
Gruenwald (P.), 1942. — The development of the sex cords in the gonads of man and mammals. *Am. J. Anat.*, **70**, 359-397.
Hain (A. M.), 1935. — The physiology of pregnancy in the Rat : an hormonal investigation into the mechanism of parturition. Effect on the female Rat of the antenatal administration of oestrin to the mother. *Quart. J. Exp. Physiol.*, **25**, 303.
Hamilton (J. B.) and Gardner (W. U.), 1937. — Effects in female young born of pregnant Rats injected with androgens. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **37**, 570.
Hett (J.), 1932. — Vergleichende Untersuchungen über das persistieren de Keimepithel des Hodens einiger Säuger. *Zeitschr. Mikr. Anat. Forsch.*, **28**, 529.
Hughes (W.), 1929. — The free-martin condition in swine. *Anat. Rec.*, **41**, 213.
Humphrey (R. R.), 1929. — Studies on sex reversal in *Amblystoma* : II. Sex differentiation and modifications following orthotopic implantation of a gonadic preprimordium. *J. Exp. Zool.*, **53**, 171-219.
— 1931 *a*. — Id. : III. Transformation of the ovary of *A. tigrinum* into a functionnal testis through the influence of a testis resident in the same animal. *J. Exp. Zool.*, **58**, 333-366.
— 1931 *b*. — Id. : IV. The developmental potencies exhibited by the modified (« free-martin ») ovary of *Amblystoma tigrinum* following removal of the testis which had induced its modification. *J. Exp. Zool.*, **58**, 367.
— 1931 *c*. — Id. : V. The structure of ovaries of *A. tigrinum* subjected for long periods to the influence of a testis resident in the same animal. *Anat. Rec.*, **51**, 135-153.
— 1932. — Sex of parabiotic twins in *Amblystoma maculatum*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **29**, 713-717.
— 1935 *a*. — Reversal of females to males in *Amblystoma tigrinum* resulting from heterosexual parabiosis. *Anat. Rec.*, **61**, suppl. 25.
— 1935 *b*. — Studies on..., etc.. VII. Reversal of sex type in gonadic preprimordia of *A. punctatum* implanted in females of more rapidly growing species. *Anat. Rec.*, **62**, 223-245.
— 1936 *a*. — Id. : IX. Reversal of ovaries to testis in parabiotic *A. tigrinum*. *J. Exp. Zool.*, **73**, 1-22.
— 1936 *b*. — Id. : X. Sex reversal in parabiotic *A. punctatum* of various local races. *Am. J. Anat.*, **59**, 347.
— 1942. — Sex reversal and the genetics of sex determination in the Axolotl (*A. mexicanum*). *Anat. Rec.*, **84**, Abst. 465.
Jost (A.), 1942. — Intersexualité expérimentale chez l'embryon de Lapin. Etude du vagin et de l'utricule prostatique. *Ann. Endocr.*, **3**, 121.
— 1943 *a*. — Etude d'embryologie et de physiologie génitales chez le Lapin. *Ann. Endocrin.*, **4**, 221-238.
— 1943 *b*. — Interprétation des modifications intersexuelles réalisées chez des embryons femelles de Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, **137**, 586.
— 1943 *c*. — Action masculinisante de la prégnèninolone dans la différenciation du sexe de *Rana temporaria*. *C. R. Biol.*, **137**, 685.
— 1944. — Masculinisation des organes génitaux externes de la Lapine sous l'action de divers androgènes (propionate de testostérone, 17-méthyltestostérone, prégnèninolone). *Bull. Soc. Zool. Fr.*, **69**, 159.
— 1945. — Sur l'action de divers androgènes dans la différenciatien embryonnaire du sexe. *C. R. Soc. Biol.*, **139**, 670.

— 1947. — Sur les effets de la castration précoce de l'embryon de Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, **141**, 126.

Keller (K.), 1922. — Ueber Geschlechtstransformation beim Säugetier. Betrachtungen über die Entstehung der Geschlechtsmisbildung beim unfruchtbaren Zwilling des Rindes. *Wiener Tierartzl. Monatschr.*, **9**, 193-204.

Keller und Tandler, 1916. — Ueber das Verhalten der Eihäute der Zwillingträchtikeit des Rindes. Untersuchungen über die Enstehungsursache der geschlechtlichen Unterentwicklung von weiblichen Zwillingskälbern, welche neben einen männlichen Kalbe zur Entwickelung gelangen. *Wiener Tierartzl. Monatschr.*, **3**, 513-526.

Kempermann (C. T.), 1934. — Beiträge zur Entwickelung des Genitaltraktus der Säuger : II. Die Entwicklung der Vagina des Hausschweines. *Morphol. Jahrb*, **74**, 221.

— 1935. — Id. : III. Das Schicksal der Kaudalen Enden der wolffschen Gänge beim Weibe und ihre Bedeutung fur die Genese der Vagina. *Morphol. Jahrb.*, **75**, 151.

Kölliker (A.), 1882. — *Embryologie.* Traduction, Reinwald, édit., Paris.

Kozelka (A. W.) and Gallacher (T. F.), 1934. — Effects of male hormone extracts, theelin and theelol on the chick embryo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **31**, 1143.

Lacassagne (A.), 1933. — Métaplasie épidermoïde de la prostate provoquée chez la Souris par des injections répétées de fortes doses de folliculine. *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 427.

Langenbacher (L.), 1882. — Beitrag zur Kenntnis der Wolff'schen und Müllerschen Gänge bei Säugern. *Arch. Mikr. Anat.*, **20**, 92.

Leydolph (W.), 1930. — Histologische Untersuchungen an den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Kaninchens unter besonderer Berücksichtigung der Einwirkung der Kastration. *Zeitschr. Mikr. Anat.*, **19**, 285.

Lillie (F.), 1916. — The theory of the free-martin. *Science*, **43**, 611.

— 1917. — The free-martin, a study of the action of sex hormones in the fœtal life of cattle. *J. Exp. Zool.*, **23**, 371.

— 1923. — Supplementary notes on twins in cattle. *Biol. Bull.*, **44**, 47-78.

Mihalkovics (Von), 1885. — Untersuchungen über die Enstehung des Harn und Geschlechtsapparates der Amnioten. *Internat. Monatschr. Anat. Hist.*, **2**.

Mijsberg (W. A.), 1925. — Ueber die Enstehung der Vagina und des Sinus uro-genitalis bei der Ratte *(Mus decumanus)* und beim Maulwurf *(Talpa europæa)*, nebst allgemeinen Bemerkungen über die Bildung dieser Organe bei der Säugern. *Zeitschr. Anat. Entwick. gesch.*, **77**, 650.

Mombaerts (J.), 1944. — Le sinus uro-génital et les glandes sexuelles annexes du Hérisson *(Erinaceus europæus)*. Recherches anatomiques, histologiques, embryologiques et expérimentales. *Arch. Biol.*, **55**.

Moore (C. R.), 1939. — Modification of sexual development in the Opossum by sex hormones. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **40**, 544.

— 1941. — On the role of sex hormones in sex differentiation in the Opossum *(Didelphys virginiana)*. *Physiol. Zool.*, **14**, 1-47.

— 1943. — Sexual differentiation in the Opossum after early gonadectomy. *J. Exp. Zool.* **94**, 415-461.

Moore (C. R.) and Price (D.), 1942. — Differentiation of embryonic reproductive tissues of the Rat after transplantation into postnatal hosts. *J. Exp. Zool.*, **90**, 229-265.

Padoa (E.), 1938. — Differenzazione sessuale invertita mediante la somministrazione di ormoni sessuali. Ricerche con folliculina en *Rana esculenta e Salmo irideus. Monit. Zool. Ital.*, **48**, 155-157.

— 1939. — Observations ultérieures sur la différenciation du sexe normale et modifiée par l'administration d'hormone folliculaire chez la Truite irrisée *(Salmo irideus)*. *Biomorphosis*, **1**, 337-354.

— 1942. — Il differenziamento del sesso invertito mediante la somministrazione di ormoni sessuali e corticosurrenali. Ricerche con diidrofollicolina, progesterone et acetato di desossicorticosterone, in *Rana esculenta*. *Pub. Stat. Zool. Nap.*, **19**, 185-223.

PALLIN, 1901. — Beiträge zur Anatomie und Embryologie der Prostata und der Samenblasen. *Arch. Anat. Physiol.*, **14**, 135.
PUCKETT (W. O.), 1940. — Some effects of crystalline sex hormones on the differentiation of the gonads of an undifferentiated race of *Rana catesbiana* tadpoles. *J. Exp. Zool.*, **84**, 39.
RAYNAUD (ALB.), 1938 *a*. — Intersexualité obtenue expérimentalement chez la Souris femelle par action hormonale. *Bull. Biol. Fr.-Belg.*, **72**, 297,
— 1938 *b*. — Masculinisation des embryons femelles de Souris par injection de déhydroandrostérone à la mère en gestation. *C. R. Soc. Biol.*, **129**, 289.
— 1938 *c*. — Evolution du tractus génital mâle chez les souris femelles intersexuées ne recevant pas d'injection d'hormone mâle après la naissance. *C. R. Soc. Biol.*, **129**, 632.
— 1938 *d*. — Développement et différenciation des diverses parties du tractus génital mâle des Souris femelles intersexuées recevant après la naissance des injections de propionate de testostérone. *C. R. Soc. Biol.*, **129**, 1033.
— 1939 *a*. — Effets du dipropionate d'œstradiol injecté à la Souris en gestation. *C. R. Soc. Biol.*, **130**, 872.
— 1939 *b*. — Etude de l'appareil génital (gonades, canaux de Wolff et de Müller) des Souris mâles intersexuées obtenues par injection de dipropionate d'œstradiol à la mère en gestation. *C. R. Soc. Biol.*, **130**, 1012.
— 1939 *c*. — Féminisation des embryons de Souris par injection de diéthylstilbœstrol à la mère en gestation. *C. R. Soc. Biol.*, **131**, 218.
— 1940. — Effets sur la différenciation sexuelle des embryons d'un mélange de dipropionate d'œstradiol et de propionate de testostérone injecté à la Souris en gestation. *C. R. Ac. Sc.*, **211**, 572.
— 1942 *a*. — Modification expérimentale de la différenciation sexuelle des embryons de Souris, par action des hormones androgènes et œstrogènes. *Actual. Sc. Ind.*, n^os^ 925 et 926. Hermann, édit., Paris.
— 1942 *b*. — Recherches embryologiques et histologiques sur la différenciation sexuelle normale de la Souris. *Bull. Biol. Fr.-Belg.*, suppl. n° **29**.
— 1947. — Quelques effets sur le sinus uro-génital des embryons de Mulot (*Apodemus sylvaticus*) de l'injection d'hormone androgène et d'hormone œstrogène à la mère gravide, au cours des derniers jours de la gestation. *Ann. Endocrin.*, **8**, 96-107.
RÉGNIER (M. T.), 1938. — Contribution à l'étude de la sexualité des Cyprinodontes vivipares (*Xiphophorus Helleri, Lebistes reticulatus*). *Bull. Biol. Fr.-Belg.*, **72**, 385.
RETTERER (E.), 1891 *a*. — Sur l'origine du vagin de la femme. *C. R. Soc. Biol.*, **43**, 291.
— 1891 *b* : Sur le développement comparé du vagin et du vestibule des Mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, **43**, 312.
RIBOULLEAU (J.), 1938. — Variation des substances œstrogènes de l'œuf de Poule au cours de l'incubation. *C. R. Soc. Biol.*, **129**, 1045.
RIDDLE (O.) and DUNHAM (H.), 1942. — Transformation of males to intersexes by oestrogen passed from blood of ring doves to their ovarian eggs. *Endocr.*, **30**, 959-968.
SOULIÉ (A. H.), 1903. — Recherches sur le développement des capsules surrénales chez les Vertébrés supérieurs. *J. Anat. Physiol.*, **39**.
TOURNEUX (F.) et LEGAY (CH.), 1884. — Mémoire sur le développement de l'utérus et du vagin envisagé principalement chez le fœtus humain. *J. Anat. Physiol.*, **24**, 330.
TURNER (C. D.), 1939. — The modification of sexual differentiation in genetic female mice by the prenatal administration of testosterone propionate. *J. Morphol.*, **65**, 353.
— 1940. — The influence of testosterone propionate upon sexual differentiation in genetic female mice : postnatal androgen alone and in combination with prenatal treatment. *J. Exp. Zool.*, **83**, 1.
UCHIDA, 1937. — Studies on the sexuality of Amphibia. II. Sexual induction in a sexual semi-differentiated Salamander. *J. Fac. Sc. Hokk. Imp. Univ. VI*, **6**, 35.

VANNINI (E.), 1944. — Sviluppo di gonadi prive di tissuto midollare in girini di Rana trattati con ormone cortico-surrenale sintetico. *Atti Inst. Veneto Sc.*, **103**, 535-547.
— 1945. — Azione del desossicorticosterone e del progesterone sul differenziamento delle gonadi nei girini di Rana. *Boll. Soc. It. Biol. Speriment.*, **20**.
— 1946. — Sex differentiation in Amphibia. *Nature*, **157**, 812.
VILAS (E.), 1932. — Ueber die Entwicklung der menschlichen Scheide. *Zeitschr. Anat. Entw. gesch.*, **98**, 263.
— 1933. — Ueber die Entwicklung des Utriculus prostaticus beim Menshen. *Zeitschr. Anat. Entw. gesch.*, **99**, 599.
WELLS (L. J.), 1946. — Effects of androgen upon reproductive organs of normal and castrated fetuses with note on adrenalectomy. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **63**, 417.
WILLIER (B. H.), 1939. — The embryonic development of sex. Chap. III, in ALLEN, *Sex and internal secretions*, Baltimore.
WILLIER (B. H.), GALLAGHER (T. H.) and KOCH (F. C.), 1935. — Sex modification in the chick embryo resulting from injections of male and female hormone. *Proc. Nat. Ac. Sc. Washington*, **21**, 625.
WILLIER (B. H.), RAWLES (M. E.) and KOCH (F. C.), 1938. — Biological differences in the action of synthetic male hormone on the differentiation of sex in the chick embryo. *Proc. Nat. Ac. Sc. Washington*, **24**, 176-182.
WISLOCKI (G. B.), 1939. — Observations on twinning in Marmosets. *Am. J. Anat.*, **64**, 445-483.
WISLOCKI (G. B.) and HAMLETT (G. W.), 1934. — Remarks on synchorial littermates in a Cat. *Anat. Rec.*, **61**, 97.
WITSCHI (E.), 1927 *a*. — Testis grafting in tadpoles of *Rana temporaria* and its bearing on the hormone theory of sex determination. *J. Exp. Zool.*, **47**, 269-294.
— 1927 *b*. — Sex reversal in parabiotic twins of the american Wood frog Rana sylvatica. *Biol. Bull.*, **52**, 137.
— 1931. — Studies on sex differentiation and sex determination in Amphibians. V. Range of cortex-medulla antagonism in parabiotic twins of Ranidae and Hylidae. *J. Exp. Zool.*, **58**, 113.
— 1936. — Id. VIII. Experiments on inductive inhibition of sex differentiation in parabiotic twins of Salamanders. *Anat. Rec.*, **66**, 483-503.
— 1937. — Id. IX. Quantitative relationships in the induction of sex differentiation and the problem of sex reversal in parabiotic salamanders. *J. Exp. Zool.*, **75**, 313-373.
— 1939. — Modifications of the development of sex in lower Vertebrates and in Mammals. Chap. IV, in ALLEN, *Sex and internal secretions*, Baltimore.
— 1942. — Hormonal regulation of development in lower Vertebrates. *Cold Spring Harb. Sympos. Quant. Biol.*, **10**, 145-151.
WITSCHI (E.) and CROWN (E. N.), 1937. — Hormones and sex determination in Fishes and Frog. *Anat. Rec.*, **70**, suppl. 121.
WITSCHI (E.) and MC CURDY, 1929. — The free-martin effect in experimental parabiotic twins of Triturus torosus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **26**, 655.
— 1943. — Sex differentiation in heterogenous parabiotic twins (*Ambystoma* × *Triturus*). *Essays in Biol. Univ. Californ. Press*, 657-664.
WITSCHI (E.), GILBERT (W.) and ANDREW (G. O.), 1931. — Sex of parabiotic twins of *Amblystoma maculatum*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **29**, 278.
WOLFF (ET.), 1935. — Sur l'action de l'hormone mâle (androstérone) injectée à l'embryon de Poulet. Production expérimentale d'intersexués. *C. R. Soc. Biol.*, **120**, 1312.
— 1936 *a*. — La double action masculinisante et féminisante de l'androstérone sur le tractus génital de l'embryon de Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, **121**, 1474.
— 1936 *b*. — L'évolution après l'éclosion des Poulets mâles transformés en intersexués par l'hormone femelle injectée aux jeunes embryons. *Arch. Anat. Hist. Embr.*, **23**, 1-28.
— 1938. — L'action des hormones sexuelles sur les voies génitales femelles des embryons de Poulet. *Trav. Stat. Zool. Wimereux*, **13**, 825.

— 1946. — Recherches sur l'intersexualité expérimentale produite par la méthode des greffes de gonades à l'embryon de Poulet. *Arch. Anat. Micr. Morphol. Exp.*, **36**, 69-90.

Wolff (Et.) et Ginglinger (A.), 1935. — Sur la transformation de Poulets mâles en intersexués par injection d'hormone femelle (folliculine) aux embryons. *Arch. Anat. Hist. Emb.*, **20**, 219.

Wolff (Et.) et Wolff (Em.), 1936. — Sur la différence de sensibilité des embryons femelles de deux races de Poulet à une hormone sexuelle : l'androstérone. *C. R. Soc. Biol.*, **123**, 1191.

— 1937. — L'action de différentes substances du groupe de l'androstérone sur les organes génitaux de l'embryon de Poulet. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 367.

Zuckermann (S.), 1940. — The histogenesis of tissues sensitive to oestrogens. *Biol. Rev. Cambridge*, **15**, 231.

RECHERCHES SUR LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE DE L'EMBRYON DE LAPIN

(*Deuxième Partie* : ACTION DES ANDROGÈNES DE SYNTHÈSE SUR L'HISTOGENÈSE GÉNITALE)

SOMMAIRE

I. — *Action des androgènes sur la grossesse* 54
1. *Propionate de testostérone* 54
2. *Prégnèninolone* 57
3. *Méthyltestostérone* 59
4. *Remarques sur le développement général des embryons* 60
II. — *Action des androgènes injectés à la mère sur la différenciation sexuelle des embryons* 61
1. *Action sur les femelles* 62
2. *Action sur les mâles* 72
III. — *Injection d'androgènes dans les annexes du fœtus* in utero 74
IV. — *Conclusions et discussion* 76
Résumé 78

Comme nous le relations dans l'Introduction à ces Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de Lapin, les auteurs qui ont étudié l'action sur l'embryon des hormones injectées à la mère n'ont pu, en général, traiter les femelles pleines qu'au cours de la deuxième moitié de la gestation. On pouvait se demander si l'action des androgènes sur les fœtus femelles n'était pas trop tardive, dans ces conditions, pour reproduire les modifications caractéristiques des free-martins. En entreprenant les expériences rapportées ici, notre dessein était d'administrer à des Lapines pleines des doses hormonales massives, dès le début de la gestation, pour atteindre les stades initiaux de la différenciation sexuelle des embryons.

Mais le développement intra-utérin des fœtus a pour condition un équilibre endocrinien maternel complexe et labile, dans lequel les corps

jaunes, l'hypophyse et le placenta jouent un rôle essentiel et variable suivant les espèces. Chez la Lapine, la Rate, la Souris, par exemple, la sécrétion des corps jaunes est absolument indispensable à l'évolution de la gestation, pendant toute la durée de celle-ci. On peut remplacer les corps jaunes de la Lapine par des injections de progestérone purifiée en quantité suffisante (5 mgr. par jour), ou par certaines combinaisons appropriées de progestérone et de folliculine (R. Courrier et A. Jost, 1939 *a* ; A. Jost, 1939). Pour les doses d'hormone lutéinique pure trop faibles (0,75 à 3 mgr. par jour), la gestation révèle généralement des signes de déficience. Parfois interrompue par la mort de tous les fœtus, qui peuvent se résorber sur place ou être rejetés, la grossesse est fréquemment « partielle », seuls certains embryons survivent. Parfois, tous les fœtus meurent, les placentas continuant à se développer, c'est la « dissociation fœto-placentaire ». Dans tous ces cas, la mort des fœtus est due à un défaut d'hormone lutéinique. Inversement, il est bien établi à présent qu'un excès de progestérone *pure* ne perturbe pas la marche de la gravidité (R. Courrier et H. Bennetz, 1943).

Au contraire, un excès de folliculine, hormone qui intervient probablement dans l'équilibre endocrinien gravidique, mais dans des proportions quantitatives très précises, provoque l'interruption de la gestation (avortement folliculinique). Les différents Mammifères se comportent d'une manière très différente à cet égard. Dans certaines espèces (Souris, Rat), la gestation est d'autant plus sensible qu'elle est moins avancée, mais devient compatible ultérieurement avec des doses considérables d'œstrogènes : Greene, Burrill et Ivy (1938 *d*) ont pu administrer à la Rate jusqu'à 100 mgr. d'œstrogène durant la dernière semaine de la gestation. La Lapine, par contre, garde une très grande susceptibilité à la folliculine pendant toute la durée de sa grossesse ; il faut même moins d'œstrogène pour déterminer l'avortement après le 12e jour (R. Courrier et R. Kehl, 1933 ; R. Courrier et R. Raynaud, 1934) (1). Ces faits nous ont complètement interdit l'étude des actions œstrogènes sur la différenciation sexuelle des embryons de Lapin.

Mais les androgènes, eux aussi, perturbent l'équilibre hormonal gravidique. Ce problème d'endocrinologie de la gestation, que nous avons étudié avec M. R. Courrier, a retenu notre attention assez longuement (2).

(1) La dose de 480 U. I. est supportée du 5e au 8e jour; elle provoque l'avortement les 12e, 14e ou 22e jours.

(2) Les principaux résultats obtenus ont fait l'objet de communications préliminaires et ont été analysés en détail par M. R. Courrier dans son ouvrage sur l' « Endocrinologie de la gestation » (Masson, 1945), auquel nous renvoyons pour une discussion approfondie.

I. — *ACTION DES ANDROGÈNES SUR LA GROSSESSE*

On sait, depuis les expériences de KLEIN et PARKES (1937), que divers androgènes exercent sur l'utérus de certaines espèces, une action morphogène semblable à celle de l'hormone lutéinique, et souvent qualifiée de « progestative ». En réalité, le test le plus important de l'hormone lutéinique et de son pouvoir progestatif doit être cherché dans le maintien de la grossesse chez la femelle ovariectomisée. Or, les androgènes agissent de manière variable à cet égard.

1. — PROPIONATE DE TESTOSTÉRONE (v. tableau I).

Bien que suscitant au niveau de l'endomètre une dentelle utérine, le propionate de testostérone est incapable de suppléer les corps jaunes gravidiques de la Lapine, quelle que soit la dose essayée, de 2,5 mgr. à 100 mgr. par jour (R. COURRIER et G. GROS, 1938). D'ailleurs, l'hormone mâle n'assure pas, en l'absence des ovaires, l'éclosion de la réaction déciduale traumatique chez la Rate (BROOKSBY, 1938) ou la Lapine (R. COURRIER et A. JOST, 1944) (1).

R. COURRIER et G. GROS notaient, en outre, que le propionate de testostérone provoque l'avortement de la Lapine entière (10 mgr. par jour, du 1er au 9^{e} jour). Parmi les espèces étudiées, la Lapine se distingue, ici également, par sa sensibilité particulière à l'hormone injectée : BINDER (1939) constate que l'arrêt de la gravidité survient lorsqu'on administre une dose quotidienne de 5 mgr. de *Testoviron* SCHERING pendant cinq jours, que le traitement débute le 13^{e}, le 18^{e} ou le 21^{e} jour. L'avortement doit survenir très rapidement, comme l'indique la taille des fœtus d'une Lapine injectée de 20 mgr. à partir du 16^{e} jour (Lapine 311). La résistance de la gestation à l'hormone mâle augmente au contraire dans sa deuxième moitié, chez le Rat et la Souris : les résultats de A. RAYNAUD (1942 *b*) sont très nets à cet égard ; la plus forte dose compatible avec la poursuite de la gravidité de la Souris passe de 2,5 mgr. le 7^{e} jour, à 5 mgr. le 8^{e}, à 12,5 mgr. le 9^{e} jour et augmente encore ensuite. HAMILTON et WOLFFE (1938) notent des faits

(1) Cependant, certains auteurs ont pu maintenir la grossesse de la Rate castrée. Les résultats de GREENE et BURRILL (1939) sont plus nets que ceux de SCIPIADES ; ces auteurs observent l'évolution de la gravidité chez un fort pourcentage de Rates castrées traitées par le propionate de testostérone, la testostérone ou l'androstènedione (5 à 20 mgr. par jour), à condition d'opérer après le 11^{e} jour. Les femelles avortent si l'expérience est tentée plus tôt.

comparables pour le Rat (1). Ces faits permettent de comprendre pourquoi on n'a pu faire agir des doses très élevées d'hormones aux stades précoces du développement embryonnaire. L'avortement provo-

TABLEAU I. — PROPIONATE DE TESTOSTÉRONE

Lapine	Date	Progestérone (mgr. p. j.)	Propionate de testostérone (en mgr.)	Résultats
15 (1)..	12e-21e j.	0,75	20 p. j.	21e j.: résorptions.
17 (1)..	12e-26e j.	Id.	Id.	26e j.: 1 fœtus vivant ♂, 65 mm. 9 résorptions.
43 (1)..	11e-28e j.	Id.	Id.	28e j.: résorptions.
49 (1)..	12e-28e j.	Id.	Id.	28e j.: 4 fœtus vivants, 70 mm.: 49 *A* ♂ et 49 *C* ♂. 49 *B* ♀ et 49 *D* ♀.
288	6e-29e j.	10	25 p. j.	29e j.: résorptions. 1 fœtus vivant ♂, 70 mm.
296	6e-29e j.	Id.	Id.	29e j.: résorptions.
299	8e-28e j.	6	20 p. j.	28e j.: résorptions.
300	8e-28e j.	Id.	Id.	28e j.: résorptions.
304 (2)..	8e-12e j. 13e-24e j.	6 6	Total : 300 mgr. 20 p. j.	28e j.: résorptions.
305 (2)..	8e-12e j. 13e-17e j.	6	Total : 230 mgr. 20 p. j.	29e j.: résorptions.
306 (2)..	8e-12e j. 13e-16e j.	10 10	Total : 175 mgr. 5 p. j.	29e j.: résorptions.
316	7e-28e j.	5	5 p. j.	28e j.: résorptions.
430	16e-21e j.	6	20 »	21e j.: résorptions.
447	16e-21e j.	6	20 »	21e j.: 3 morts, 1 vivant. 30e j.: tous morts.
311	16e-21e j.	—	20 »	21e j.: fœtus momifiés de 17 mm.
250	4e- 9e j.	5	10 »	10e j.: 2 nidations avortées.
265	4e- 9e j.	5	20 »	10e j.: pas de nidation.
308	4e-21e j.	5	20 »	8e j.: nombreuses nidations. 12e j.: environ la moitié en résorption. 21e j.: uniquem. des résorptions.

(1) Ces lapines ont été castrées au début du traitement.
(2) Le traitement à la progestérone seule a été continué jusqu'à la fin.
Les doses quotidiennes sont administrées en deux injections faites matin et soir.

(1) GREENE, BURRILL et IVY (1938 *a*) ont pu administrer de très fortes doses d'hormone mâle à des Rates au cours de la deuxième moitié de la gestation : cependant, 97 animaux avortent sur 152 traités.

En 1939, les mêmes auteurs signalent que, pour les doses les plus élevées, la grossesse est généralement partielle.

qué par la testostérone est-il inéluctable ? Quel en est le mécanisme ?

Il semble qu'il faille mettre à part les premiers jours de la gestation, durant lesquels l'hormone mâle provoque la rétention tubaire des œufs, en perturbant le mécanisme normal de la motilité des oviductes (expériences sur la Souris de Burdick, Emerson et Withney, 1940). Mais l'interruption de la grossesse survient encore après que les œufs aient atteint l'utérus (4e jour). R. Courrier et G. Gros s'étaient demandé si l'hormone mâle ne lésait pas les corps jaunes, d'où une insuffisance lutéinique ; ils indiquaient qu'il faudrait vérifier cette hypothèse en adjoignant de la progestérone à l'androgène. Nous avons réalisé cette expérience : on administre une quantité de progestérone largement suffisante pour maintenir la gestation (5, 6 ou même 10 mgr. par jour), et des doses variables de propionate de testostérone. Au cours de six essais (Lapines 288 à 305, tableau I), nous n'avons recueilli qu'un seul fœtus vivant vers le moment du terme. En étudiant l'épithélium vaginal de certaines de ces Lapines, nous y avons trouvé des signes d'activité mucipare, qui pouvaient peut-être s'expliquer par des impuretés œstrogènes. Nous avons utilisé ensuite de la progestérone et du propionate de testostérone hautement purifiés (Roussel) ; l'action sur la gestation fut très comparable (Lap. 306 et suivantes sur le tableau I).

Le traitement n'empêche pas toujours les œufs de se nider (cf. Lap. 250, 308...), mais la plupart des œufs implantés finissent par se résorber. Si l'on obtient parfois la grossesse partielle, on observe le plus souvent l'arrêt total de la gravidité, même en présence de progestérone.

Nous avons fait la même remarque en opérant sur des Souris. D'après Robson (1938), 1 mgr. de progestérone par jour suffit, dans cette espèce, pour assurer l'évolution de la gestation. On en injecte 2,5 à 3 mgr. par jour et on donne, en deux jours consécutifs, une quantité de 50 mgr. de propionate de testostérone. L'hormone lutéinique ne peut enrayer l'avortement qui se produit lorsque l'androgène est administré avant le 15e jour (A. Jost, 1945 *a*).

L'hormone mâle ne semble pas porter atteinte à la fonction lutéinique, on peut s'en rendre compte d'une autre manière. En 1938, R. Courrier et G. Gros remarquaient qu'on obtient le déciduome traumatique sur une Lapine dont la gravidité est empêchée par le propionate de testostérone. Nous avons répété l'expérience en injectant 20 mgr. de propionate de testostérone par jour, du 1er au 11e jour de grossesse, à deux Lapines en gestation unilatérale : on passe un fil au 5e jour dans la corne stérile et on trouve un beau déciduome à la fin de l'essai ; il n'y a pas de nidation dans l'autre corne. La réaction déciduale a bien nécessité l'hormone lutéinique, puisque, si l'on répète la même expérience sur deux autres Lapines castrées au 1er jour, le déciduome n'apparaît pas.

Le pouvoir abortif de la testostérone ne doit pas être cherché dans une déficience lutéinique. Il ne s'agit pas non plus d'un antagonisme hormonal entre progestérone et testostérone, puisque le déciduome n'est pas empêché. Quels autres facteurs peut-on incriminer ? Une action nocive directe sur le fœtus après traversée placentaire, ou sur le placenta ? Une action sur l'endomètre ou la teneur des sécrétions utérines ? Retenons à ce sujet que R. Courrier et G. Gros ont signalé, dans l'endomètre de la Lapine traitée par l'hormone mâle, des plages plurinucléées particulières.

Quoi qu'il en soit, nous n'avons réussi à obtenir qu'un très petit nombre d'embryons dont la mère ait reçu des injections de propionate de testostérone en assez grande quantité, et nous avons mis d'autres androgènes à l'épreuve.

2. — PRÉGNÈNINOLONE (v. tableau II).

La prégnèninolone (Inhoffen et Hohlweg, 1938) diffère de la testostérone par l'addition d'un groupement éthinyl en 17, c'est la 17-éthinyl-testostérone ; mais, par sa charpente à 21 carbones, elle appartient aussi à la série du prégnane, c'est une prégn-ène 4 -ine 20 -ol 17 -one 3. Elle exerce une action progestative sur l'endomètre même par la voie buccale, alors que la progestérone est inactive par cette voie. Ne lui trouvant pas d'action androgène sur la crête du Chapon, les auteurs ont préféré le nom de prégnèninolone à celui d'éthinyl-testostérone. Etudiant ce produit depuis 1939, avec M. R. Courrier, nous lui avons reconnu un pouvoir masculinisant prononcé sur les vésicules séminales du Rat, observation confirmée par Emmens et Parkes (1939 *b*) et d'autres auteurs ; nous nous sommes aperçu, en outre, que la prégnèninolone se comporte comme une substance progestative vraie : il ne lui suffit pas de susciter la dentelle utérine de la Lapine, elle est susceptible de suppléer les corps jaunes gravidiques de la femelle pleine ovariectomisée (R. Courrier et A. Jost, 1939 *b*). Pour obtenir ce résultat, il est nécessaire d'utiliser des quantités importantes du produit, par exemple 70 mgr. par jour, que l'on administre, étant donné sa faible solubilité, finement broyée en suspension huileuse, par la voie sous-cutanée ou *per os*.

A la fois masculinisante et androgène, la prégnèninolone est de plus œstrogène, elle provoque la kératinisation vaginale du Rat (Emmens et Parkes, 1939). Elle est donc physiologiquement polyvalente, mais son pouvoir œstrogène est faible.

La prégnèninolone (1) nous a permis de traiter des Lapines par de

(1) Nous avons utilisé de la prégnèninolone cristallisée pure (Schering et Roussel). Par la voie buccale, nous avons donné des comprimés de Lutogyl buccal (Roussel).

fortes doses d'androgènes; l'une des Lapines (289) en a reçu plus de 1 gr. 3 (cf. tableau II) (1).

TABLEAU II. — PRÉGNÈNINOLONE

Lapine	Date	Progestérone (mgr.p.j.)	Prégnèninolone (mgr. p. j.)	Résultats
289.	11e-30e j.	—	70 p. j. (50 *per os*, 20 sous-cut.).	30e j.: 6 fœtus vivants : *A, C, D, E* ♂ : 8,5, 9, 8, 7,7 cm. *B, F* ♀ : 6 et 5,6 cm.
307.	7e-13e j.	5	Total : 330 (1) (sous-cut.).	28e j.: 8 fœtus vivants et 1 macéré (4 cm.) : *B, D, E, F, G, H* ♂ : 8,4, 8,4, 8,2, 8,2, 8, 7,7 cm. *A* et *C* ♀ : 9 et 8,2 cm.
	14e-28e j.	5	Total : 300	
433.	1er-10e j.	—	10 p. j.	11e j.: 7 fœtus vivants. 20e j.: Id. 24e j.: avorte.
442.	2e-12e j.	—	20 »	13e j.: 9 nidations. 29e j.: résorptions.
447.	3e-13e j.	—	20 »	13e j.: résorptions.
448.	3e-13e j.	—	20 »	13e j.: 8 nidations normales. 20e j.: résorptions.
453.	3e-13e j.	—	20 »	13e j.: résorptions.
454.	3e-13e j.	—	20 »	28e j.: 4 fœtus macérés. 4 fœtus vivants : *A* et *D* ♂. *B* et *C* ♀.
455.	3e-13e j.	5	20 »	23e j.: dissociation fœto-placentaire.
	13e-23e j.	5	—	
466.	3e-13e j.	5	20 »	16e j.: résorptions.
	13e-16e j.	5	—	
467.	3e-13e j.	5	20 »	19e j.: 1 fœtus vivant et 2 morts. 35e j.: sacrifiée, 1 fœtus vivant ♀.
	13e-19e j.			

(1) 7e j. : 50 mgr. — 8e j. : 80 mgr. — 9e j. : 80 mgr. — 10e j. : 60 mgr. — 11e j. : 20 mgr. — 12e j. : 20 mgr. — 13e j. : 20 mgr.

Mais, fait curieux, à dose plus faible (10 à 20 mgr. par jour), la prégnèninolone exerce une action néfaste sur la gestation : cette action se révèle parfois très précocement, parfois d'une manière plus ou moins tardive (cf. Lapines 433 à 454). Une faible quantité lèse-t-elle les corps jaunes sans suffire par elle-même à maintenir la gestation ? Il n'en est rien, puisque l'addition de progestérone n'améliore pas les résultats (Lapines 455, 466, 467). Nous ne nous expliquons pas encore ces faits.

(1) Dans le cas de la Lapine 307, nous avons aussi donné de la progestérone, par précaution pour le cas où les corps jaunes seraient atteints. Ce soin était inutile comme nous l'avons vu ensuite.

Les embryons issus de ces dernières Lapines étaient encore morulas dans l'oviducte, ou blastocystes libres dans l'utérus, au moment où a commencé le traitement qui a donc longuement précédé l'organogenèse génitale. Les injections ont été suspendues le 13e jour, mais le tractus génital somatique des embryons femelles a réagi à la prégnèninolone durant la dernière semaine de la grossesse. L'effet du traitement se manifeste donc très longtemps, ce qui est dû, pour une grande part, à la résorption très lente des suspensions huileuses injectées (1). Le retard à l'accouchement de la Lapine 467 relève peut-être d'une explication de ce genre.

3. — MÉTHYLTESTOSTÉRONE (v. tableau III).

La méthyltestostérone dérive de la testostérone par l'introduction dans la molécule d'un groupement méthyle en 17, à côté de l'hydroxyle ; KLEIN et PARKES (1937), et EMMENS et PARKES (1939 *a*) ont signalé son action progesto-mimétique sur l'utérus de la Lapine. Mais la méthyltestostérone possède un pouvoir progestatif complet : elle permet, à la dose de 15 mgr. par jour, la survie des œufs libres de la Lapine, entre le 1er et le 5e jour (PINCUS et WERTHESSEN, 1938) ; une quantité quotidienne de 60 mgr., répartie en trois injections, assure le développement ultérieur des embryons chez la Lapine castrée (R. COURRIER, 1945).

TABLEAU III. — MÉTHYLTESTOSTÉRONE

Lapine	Date	Dose (mgr. p. j.)	Résultat
313(1).	7e-13e j. 14e-18e j. 19e-27e j.	40 20 15	28e j.: 4 fœtus vivants et 2 résorptions : *A* et *C* ♀ : 72 et 84 mm. *B* et *D* ♂ : 82 et 83 mm.
B 24.	7e-21e j.	30	Morte le 22e j.: 4 fœtus macérés. 3 fœtus qui étaient sans doute vivants; mâles tous trois.
B 59.	8e-13e j. 14e-27e j.	30 20	8e j.: 6 nidations. 8e j.: 5 embryons morts (3 cm. environ). 1 embryon vivant ♀.
362.	19 j. 7 h. 20e-21e j.	10 20	22 j. 5 h. p. c. 3 fœtus vivants, 1 mort : *A* et *B* ♀ : 48 et 50 mm. *C* ♂ : 50 mm.
B 45.	23e-27e j.	20	Fin du 27e j. : accouche dans la nuit. 5 fœtus, dont 3 en grande partie mangés et 2 ♂.

(1) A reçu en outre 5 mgr. de progestérone par jour.

(1) F. CARIDROIT (*Revue scient.*, 1944) a signalé également l'action prolongée de la prégnèninolone sur la crête du Chapon.

Une Lapine (313) a reçu une dose totale de 480 mgr., dont 260 mgr. avant le 13e jour (1). La progestérone était adjointe par précaution. Une autre Lapine (*B* 59), une dose de 400 mgr. Dans ce cas, les injections ont eu une activité néfaste manifeste sur l'évolution de la gravidité. La dose quotidienne était peut-être trop faible. La lapine 362 a reçu 50 mgr. entre les 19e et 22e jours, pour l'étude de la perméabilité placentaire ; à ce moment, la grossesse continuait son cours, et les fœtus femelles portaient des signes de masculinisation (2).

4. — REMARQUES SUR LE DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DES EMBRYONS

Le développement des embryons d'une Lapine en bon état physiologique dépend de l'équilibre endocrinien gravidique. Une déficience lutéinique peut conduire à une grossesse partielle, et les fœtus survivants sont alors souvent de taille inégale. On relève même parfois de légères anomalies. Fréquemment, dans des embryons de petite taille, les yeux sont volumineux sur une tête proportionnée au corps. Dans certains cas, les paupières ne sont pas fusionnées (cas d'un embryon dont la mère castrée a reçu 1 mgr. de progestérone p. j. du 12e au 28e jour).

Dans un petit nombre de cas, nous avons relevé des malformations extrêmement poussées : spina bifida, avec ou sans anencéphalie, exomphalie, chez des Lapines ovariectomisées injectées de progestérone ou d'un mélange synergique des deux hormones ovariennes (R. COURRIER et A. JOST, 1939 *a*). Il se peut que l'apparition de ces anomalies ne soit pas étrangère à un désordre hormonal.

Mais même en mettant à part ces cas extrêmes, si nous avons insisté sur certains signes de misère que présentent parfois les embryons après une déficience lutéinique, c'est que l'on observe des faits comparables après diverses perturbations apportées à la gestation. Beaucoup des embryons, prélevés sur des mères traitées par les divers androgènes que nous avons utilisés, sont de petite taille et ont les yeux exorbités, quelquefois les paupières ne sont pas fusionnées. Nous avons eu l'occasion d'observer la même anomalie des paupières sur d'autres embryons : petits dont la mère avait été traitée par l'acétate de désoxycorticostérone,

(1) Nous avons utilisé de la méthyltestostérone cristallisée purissime ; nous la devons à l'obligeance de M. le Pr VELLUZ et des Laboratoires Roussel, que nous remercions vivement.

(2) Deux Lapines pleines ont été injectées de *déhydroandrostérone* :

Lap. 317 : 10 mgr. de déhydroand. p. j. du 4e au 9e jour ; à ce moment, 6 nidations ; le 29e jour, seulement 2 fœtus vivants (2 ♂).

Lap. 458 : 10 mgr. de déhydroand. + 5 mgr. de progestérone p. j. du 8e au 28e j. A ce moment, un petit fœtus vivant (♂ de 60 mm.) et 5 macérés de 2 et 4 cm.

Les injections semblent donc avoir nui à la gravidité. GREENE, BURRILL et IVY (1938) ont signalé l'action abortive de l'androstérone lorsque les doses sont trop précoces ou trop élevées.

embryons dans les annexes desquels nous avions injecté des extraits de testicule de fœtus de Veau, et enfin un embryon provenant d'une Lapine non injectée, mais dont l'utérus avait été ouvert pour réaliser la parabiose entre embryons; dans ce dernier cas, le petit incriminé n'avait pas été touché, l'opération avait porté sur certains de ses frères. A. Raynaud (1942 *a*) a déjà signalé les mêmes particularités des paupières dans des portées de Souris soumises à des androgènes ou des œstrogènes. Il semble bien que le trouble de l'organogenèse embryonnaire ne constitue pas une réponse spécifique à un stimulus hormonal déterminé, mais relève de perturbations variées atteignant la gestation, et agissant peut-être sur l'utérus ou sur le placenta.

Cette sorte de remarques prend tout son intérêt lorsqu'on soulève le problème de la toxicité des hormones sexuelles pour l'embryon. Chez l'embryon de Poulet, on constate cette toxicité en injectant la substance dans l'œuf, système clos (cf. Et. Wolff [1936] et Willier, Rawles et Koch [1938] pour l'androstérone, V. Dantchakoff [1938] pour la testostérone, etc...). L'étude est plus difficile chez les Mammifères. Injecte-t-on l'hormone dans le fœtus *in utero* ? on n'est pas sûr qu'elle ne filtre pas à travers le placenta et agisse localement sur l'utérus. Administre-t-on l'hormone à la mère gestante ? c'est tout l'équilibre endocrinien qui est en jeu, et l'avortement n'est pas nécessairement dû à la toxicité du produit. Observant la dissociation fœto-placentaire chez la Souris injectée de folliculine, A. Raynaud (1942 *b*) pense que c'est vraisemblablement l'effet toxique direct de l'hormone introduite dans la circulation embryonnaire qui détermine la mort du fœtus. Cette conclusion ne s'impose pas, puisqu'on observe la dissociation fœto-placentaire dans certains cas de déficience lutéinique (1).

On ne peut déduire de ces considérations que la toxicité directe des hormones sexuelles pour l'embryon n'existe pas; mais cette nocivité est particulièrement difficile à établir chez les Mammifères (2).

II. — *ACTION DES ANDROGÈNES INJECTÉS A LA MÈRE SUR LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE DES EMBRYONS*

Les doses élevées d'androgènes données à la femelle pleine apportent un certain trouble à la marche de la gestation et les embryons sont fréquemment petits pour leur âge : on en trouve qui ont 3 cm. de moins

(1) R. Courrier et G. Gros (1936) ont observé la dissociation fœto-placentaire chez la Chatte simplement après la castration, qui supprime la source ovarienne d'hormone lutéinique.

(2) On aurait peut-être des résultats plus nets s'il était possible d'opérer sur des grossesses abdominales, puisque l'embryon qui se développe hors de l'utérus maternel se passe des conditions hormonales nécessitées par son développement intra-utérin (R. Courrier, 1941).

que les témoins. Quelles sont les incidences de ces ralentissements de croissance sur la différenciation sexuelle des fœtus ? Le retard affecte-t-il également la structure du tractus génital dont la réalisation obéit normalement à une chronologie précise, ou porte-t-il seulement sur le volume de ces organes ? En général, le tractus génital de tous les petits d'une même portée est au même stade de différenciation, ce stade correspond à l'âge du fœtus et non à sa taille (1). En ce qui concerne les dimensions des diverses parties de l'appareil génital, on doit les comparer à celles de fœtus du même âge et plus grands, ou de fœtus de même taille et plus jeunes : les fœtus à croissance retardée ont des organes génitaux dont les dimensions sont voisines de celles trouvées dans les témoins du même âge et plus grands.

L'étude biométrique précise de ce point demanderait à être faite sur un grand nombre d'embryons de même race, en comparant des fœtus traités et témoins de même âge et de même taille : on peut obtenir des embryons de taille réduite après une déficience lutéinique ou après certaines interventions sur l'utérus gravide (v. III[e] partie).

Il nous faut également régler une autre question : nous avons souvent adjoint de la progestérone à l'androgène. Or, le tractus génital d'embryons portés par des Lapines injectées de 5 mgr. de progestérone par jour, durant toute la grossesse, nous a paru absolument normal. Nous pensons donc que la progestérone pure n'a pas d'action sur la différenciation sexuelle, et que les modifications observées chez les embryons traités sont dues uniquement aux androgènes.

1. — ACTION SUR LES FEMELLES

Les petites femelles traitées par les androgènes sont transformées en intersexuées; nous étudierons dans un paragraphe à part la région du cordon génital, dans lequel se développe normalement le vagin.

A) *Ovaires.* — Après traitement à la prégnèninolone, les ovaires gardent leur place normale dans l'abdomen, sous les reins définitifs; sous l'action de la méthyltestostérone, les ovaires sont descendus dans l'abdomen, moins cependant que chez le mâle. Sur la figure 19, on voit que le sommet de l'ovaire est nettement rapproché du cordon génital.

V. DANTCHAKOFF sur le Cobaye, et GREENE, BURRILL et IVY sur le

(1) D'après EZ. ALLEN et MC DOWELL (1928) pour la Souris, NICHOLAS (1932) pour le Rat, les embryons d'une même portée peuvent être à des stades différents (variation du stade présomitique au stade à 7 somites, par exemple). En ce qui concerne le Lapin, WATERMAN (1942) signale également des différences de taille des embryons, mais pense que « the best single guide to state of development is chronological age from the moment of mating ». Signalons qu'on ne connaît pas de retard à la nidation chez la Lapine, comme c'est le cas des Souris ou Rates qui allaitent.

Rat ont déjà observé une telle migration, alors que Raynaud sur la Souris n'a jamais observé la descente, même légère, de ces glandes génitales. Il est probable que ces différences s'expliquent par des différences de dose hormonale.

Pour apprécier à leur juste valeur les altérations subies par les ovaires, il est indispensable de retenir l'importance de la médulla ovarienne pendant la dernière semaine de la gestation (v. I[re] partie). Les ovaires des femelles traitées par la prégnèninolone ne présentent pas de modification structurale nettement marquée. Si l'on note des variations de taille, et si certaines glandes ont une structure plus compacte, il ne nous est pas possible de relever des différences significatives.

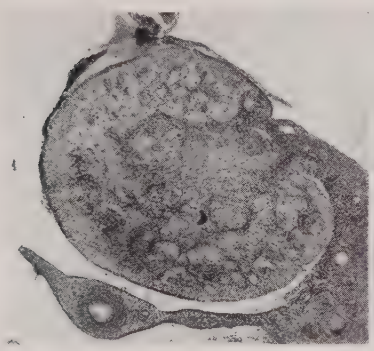


Fig. 16.

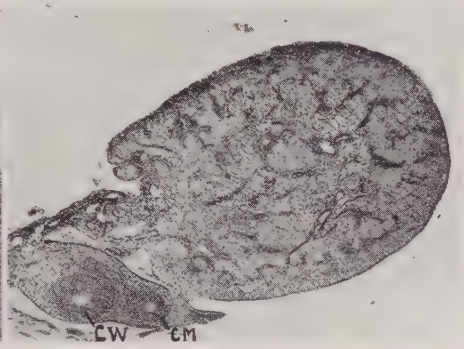


Fig. 17.

Fig. 16. — Coupe à travers l'ovaire d'une femelle à la naissance. (× 40 : coloration au Mallory.)

Fig. 17. — Coupe à travers l'ovaire de l'embryon 313 *A*, dont la mère a été traitée par la méthyltestostérone. Noter l'hypertrophie de la médulla et la présence du canal de Wolff *(C. W.)* à côté du canal de Müller *(C. M.)*. (× 40.)

Le cortex ovarien des embryons issus des Lapines traitées par la méthyltestostérone depuis le moment de la nidation ne paraît pas s'écarter sensiblement d'une structure normale, encore que les cordons corticaux soient moins tassés les uns contre les autres, mais on note une nette hypertrophie de la médulla. Celle-ci est constituée de beaux cordons riches en cellules germinales, rappelant ceux d'embryons plus jeunes, mais bien plus développés. Cortex et médulla de ces gonades ont une grande analogie de structure; leur limite est d'ailleurs difficile à définir de part et d'autre du hile où l'on observe en maints endroits la continuité entre les deux sortes de formations (fig. 16 et 17). Les cordons médullaires n'ont ni la disposition, ni la structure régulière des tubes séminifères; groupés et anastomosés, par endroits, comme les cordons corticaux, ils sont ailleurs fragmentés en îlots qui renferment

une ou plusieurs cellules germinales. Enfin, nous n'avons trouvé aucune formation rappelant les cellules interstitielles. Si l'androgène a altéré la morphologie de l'ovaire, l'ovaire tout entier, la médulla en particulier, garde un aspect ovarien. Ces gonades ne sont pas des ovotestis et ne rappellent pas non plus les ovaires stérilisés des free-martins.

B) *Canaux de Müller.* — Les canaux de Müller de tous les embryons que nous avons étudiés sont complets et ont persisté sur toute leur longueur, à l'exception d'un seul (embryon 49 *D*) que nous avons décrit en 1942, et dont la mère a reçu du propionate de testostérone. La comparaison du mode de disparition de ce canal, avec les aspects trouvés chez les mâles, nous a convaincu qu'il ne s'agissait pas d'un processus normal : le conduit ne régresse pas en s'évanouissant sur place au sein du mésenchyme du méso-génital, mais s'écrase sous l'épithélium cœlomique et s'efface dans cette position excentrique. La possibilité d'actions mécaniques et de phénomènes de compression ne doit pas être écartée dans l'explication de cette disposition atypique.

La persistance des canaux de Müller chez les femelles intersexuées est en accord avec les données de la plupart des auteurs qui nous ont précédé (voir l'Introduction de ce travail). L'interruption des voies müllériennes ne s'observe que dans un petit nombre de cas jugés anormaux (par exemple, 2 cas sur 69, Greene, Burrill et Ivy, 1938 *a*) ; cependant, Mombaerts (1944) signale la disparition de plusieurs tronçons müllériens chez les quatre embryons femelles de Hérisson qu'il a obtenus après l'action du propionate de testostérone.

L'état de développement des canaux est-il modifié par le traitement ? Les mensurations demandent à être interprétées avec circonspection, étant données les différences de taille des embryons. Un embryon de 28 jours à croissance ralentie porte des canaux de Müller plus volumineux que les embryons de même taille, mais plus jeunes (fig. 19) ; la différence est particulièrement marquée au niveau de l'utérus, dont le diamètre excède peu celui de l'oviducte dans le fœtus de 26 jours (75 m.), alors qu'il est bien dilaté chez les femelles intersexuées de 28 jours et de taille comparable (fig. 18). Il y a là une dysharmonie de croissance allant de pair avec les processus de la différenciation. La section des canaux est cependant en rapport avec la longueur de l'embryon : de deux sœurs de taille inégale, la plus grande a les canaux de Müller les plus gros (par ex., 313 *A* et *C*, fig. 19).

Après ces observations, on peut dire que, dans leur partie située en avant du cordon génital, les voies müllériennes des embryons traités par la méthyltestostérone ou le propionate de testostérone ne présentent pas de signes reconnaissables d'involution ; on y trouve, en particulier, des mitoses, mais on n'y relève pas non plus de stimulation, comme c'est le cas chez l'Opossum (v. l'Introduction).

Cependant, leur parcours est modifié, à la suite de la migration de l'ovaire, et leur portion libre, au-dessus du cordon génital, s'étend moins haut que dans les femelles normales.

Le traitement à la prégnèninolone n'entraîne des particularités des canaux de Müller que s'il a été prolongé jusqu'à la fin de la gestation. Le sommet de l'oviducte, sous l'ostium, est dilaté et la hauteur des cel-

FIG. 18.

Trois coupes à travers le même embryon que figure 17.

A. L'épididyme (× 27).

B. Les cornes utérines et les canaux de Wolff (× 40).

C. Le raccord entre les ampoules déférentielles et la vésicule séminale (× 40) ; la fusion des deux canaux de Müller a été inhibée (cf. fig. 22).

C. W., canaux de Wolff.

C. M., canaux de Müller;

lules épithéliales augmentée; au contraire, les cornes utérines s'effilent en arrière, au sommet du cordon génital, où leur diamètre se réduit de moitié (dans l'embryon 289 *B*, par exemple, la section utérine passe de 80 × 170 μ à 50 × 90 μ; voir aussi fig. 19, embryon 307 *C*). L'utérus présente normalement une région rétrécie à ce niveau; mais, sous l'influence de la prégnèninolone, la différence est nettement accentuée. Il ne s'agit pas d'une atrophie de la partie postérieure des voies müllériennes, puisque dans le cordon génital chaque canal se dilate d'une

manière extraordinaire, et atteint des dimensions telles qu'on n'en observe jamais dans le tractus d'embryons témoins. La prégnèninolone stimule certaines portions des dérivés müllériens de l'embryon femelle. Nous verrons plus loin qu'elle agit de la même manière dans l'embryon mâle.

c) *Canaux de Wolff.* — La prégnèninolone se distingue également des deux autres androgènes utilisés, dans son action sur les canaux de

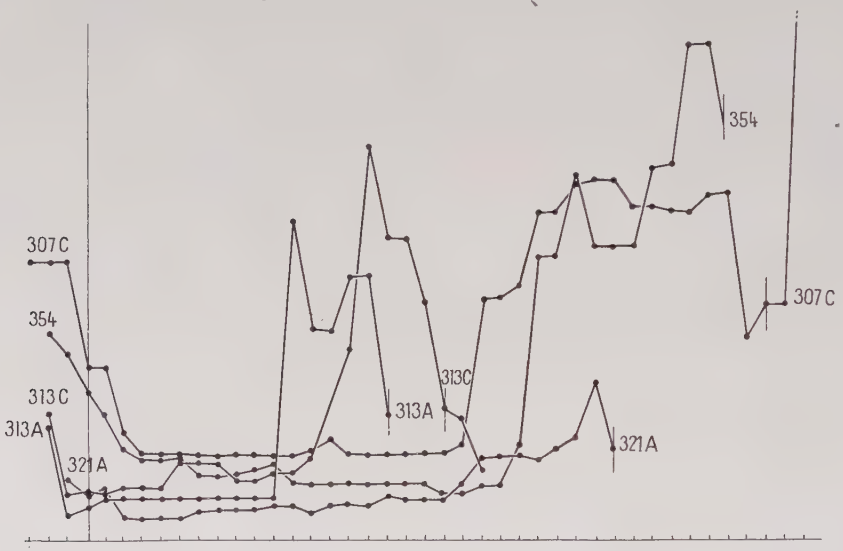


Fig. 19. — Variation de la section du canal de Müller droit de divers embryons femelles, en fonction du niveau.

Ordonnées : La valeur adoptée comme section est le produit de deux diamètres perpendiculaires; ce mode de représentation est valable lorsque la coupe du canal ne s'écarte pas trop d'une forme circulaire.

Abscisses : Espaces de 250 μ le long du corps de l'embryon en prenant pour origine le sommet de l'ovaire.

Chaque courbe est limitée par un trait vertical qui indique le sommet du cordon génital. Le pavillon qui surmonte l'ovaire est plus dilaté que l'oviducte.

321 A, témoin de 26 jours (75 mm.).
354, témoin de 30 jours.
313 A, embryon traité par la méthyltestostérone (72 mm.).
313 C, embryon sœur du précédent (84 mm.).
307 C, embryon traité par la prégnèninolone (82 mm.).

Wolff. Ces conduits sont conservés et développés sur toute leur longueur, à côté des voies femelles, sous l'effet de la méthyltestostérone (fig. 17 et 18) et du propionate de testostérone. De chaque côté, un volumineux épididyme (fig. 18) est en relation avec le *rete*; le tube qui en sort longe l'ovaire et constitue sous la glande, dans un épaississement du méso, une queue de l'épididyme. Plus bas, le déférent accompagne la corne utérine jusqu'au cordon génital, dont la structure nous

retiendra plus loin. Le tractus mâle est parfaitement développé et, dans les embryons femelles 313 *A* et *C*, par exemple, aussi gros que dans les mâles de la même portée.

Après l'action de la prégnèninolone, les canaux de Wolff ne sont que partiellement conservés, même dans les embryons de la Lapine qui a reçu 1,3 gr. d'androgène. On n'en retrouve que des vestiges dans l'organe de Rosenmüller, qui ne constitue pas un véritable épididyme. Tout le long de l'oviducte et de la plus grande partie des corps utérins, le déférent manque. Il apparaît à des niveaux variables suivant les embryons, à côté de la partie inférieure des cornes utérines, au sommet du cordon génital, ou même seulement au sein de celui-ci. Le tronçon le plus antérieur est atrophié et peu colorable ; mais, dans le cordon génital, les parties wolffiennes prennent soudain un volume considérable et une structure fonctionnelle.

Pour quelle raison la prégnèninolone n'assure-t-elle pas la persistance de ces conduits ? Franchit-elle plus difficilement la barrière placentaire ? Sa fonction œstrogène est-elle en cause ? N'est-elle qu'un androgène faible pour l'embryon des Mammifères ? On sait que son pouvoir masculinisant est plus ou moins marqué suivant le récepteur sur lequel elle agit (fort sur les têtards de Batraciens, plus faible sur les Mammifères adultes). D'autres recherches sont nécessaires.

D) *Cordon génital.* — Les modifications du cordon génital prennent des proportions spectaculaires. Elles s'interprètent cependant facilement si l'on tient compte de l'état des voies génitales au début de la différenciation sexuelle.

La prégnèninolone entraîne la croissance intense et simultanée du vagin müllérien et des bulbes wolffiens. La méthyltestostérone et le propionate de testostérone provoquent généralement la différenciation d'une vésicule séminale, et les canaux de Müller mal développés et non fusionnés courent sur la face ventrale de l'organe. Nous préciserons ces données sur quelques exemples.

Embryon 289 B, âgé de 30 jours, traité par la prégnèninolone (fig. 20) :

Les canaux de Wolff de cette femelle intersexuée apparaissent un peu au-dessus du cordon génital, le gauche remonte plus haut que le droit. Ils sont fusionnés en une poche volumineuse dont l'épithélium est en pleine activité mitotique. L'organe ainsi édifié résulte directement du développement des bulbes wolffiens, et n'est l'homologue exact ni de la vésicule séminale, ni des ampoules déférentielles, mais de ces deux formations à la fois. Cette vésicule séminale imparfaite se raccorde au sinus uro-génital par l'intermédiaire d'un tronçon d'origine sinusaire, comme chez le mâle normal, au milieu d'une prostate richement fournie.

Les canaux de Müller, dont le diamètre est faible au sommet du cordon génital (50 × 90 μ), se dilatent énormément, au-dessus des gros renflements wolffiens. Mais le vagin müllérien s'amenuise au niveau où il passe entre les régions dilatées des canaux de Wolff. Dans tout le cordon génital, ce vagin müllérien présente une structure atypique : son épithélium ne dessine pas, en coupe, un ovale

régulier, comme dans le cas normal, mais pousse des diverticules et des bourgeons, qui donnent à la section un aspect tourmenté. Par ailleurs, dans la région rétrécie du passage entre les bulbes wolffiens, la fusion des deux conduits en un vagin est incomplète, les deux lumières restent séparées par une cloison (niveaux 5 et 6).

A sa partie inférieure, le vagin müllérien s'ouvre dans la cavité de la vésicule

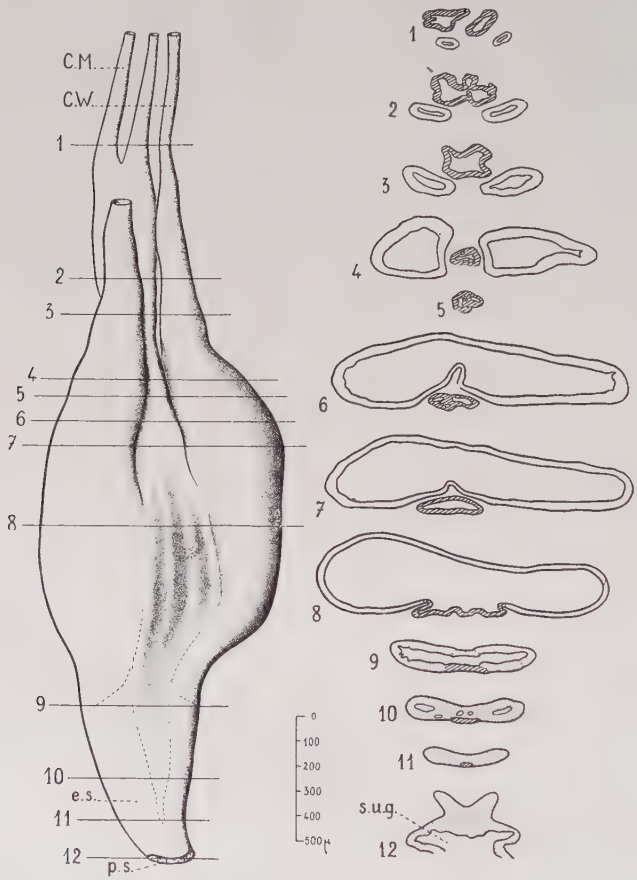


Fig. 20. — Reconstruction graphique, légèrement schématisée, de la partie inférieure des voies génitales de l'embryon 289 *B* traité par la prégnèninolone, vue par la face ventrale. La prostate n'a pas été indiquée. Les figures 20, 21, 22 sont réduites d'un sixième par rapport aux figures 8 et 13. *C. M.*, canal de Müller; *C. W.*, canal de Wolf; *e. s.*, épithélium sinusaire; *p. s.*, pédicule sinusaire reliant les voies génitales au sinus urogénital.

séminale imparfaite édifiée par les canaux de Wolff, et au-dessus du tronçon sinusaire. Les épithéliums wolffiens et müllériens se mettent en continuité, mais plus bas, de l'épithélium sinusaire vient progressivement s'interposer entre eux, et finalement le tissu müllérien se prolonge longuement sous le sinusaire qui se trouve à la base de la vésicule séminale et du vagin.

L'anatomie de la région est très comparable dans les embryons 289*F*, 467, 454

B et *C* (v. tableau II) ; mais, dans les deux derniers cas, les transformations sont moins poussées. Les mères qui portaient les trois derniers embryons n'ont été injectées que jusqu'au 13e jour, et la substance fait encore sentir ses effets dans les derniers jours de la gestation.

Embryon 307 A, âgé de 28 jours, traité par la prégnèninolone (fig. 21).

Les transformations subies par cette femelle ne diffèrent de celles que nous venons de décrire que par certaines particularités. L'inhibition de la fusion des canaux de Müller est plus accentuée : si les deux conduits sont étroitement accolés, leurs cavités restent séparées par un septum qui ne disparaît qu'en quelques points très localisés. Par contre, la tendance de l'épithélium vaginal à pousser des diverticules et des bourgeons s'est accusée comme si, malgré l'inhibition (peut-être due en partie à des actions mécaniques) qui frappe l'*organe*, le

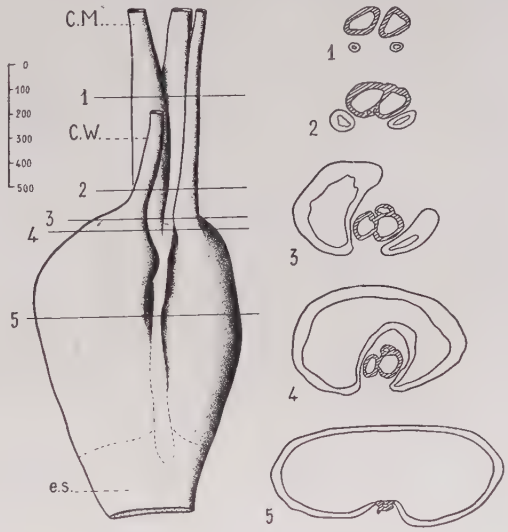


Fig. 21.
Reconstruction de la partie inférieure des voies génitales de l'embryon *307 A* traité par la prégnèninolone.

tissu subissait néanmoins une stimulation. Dans sa région inférieure, le vagin ne se raccorde que par un étroit goulot avec la poche wolffienne

Les terminaisons wolffiennes sont moins allongées que dans le cas précédent et portent deux bosses dorsales, analogues à celles qui chez le mâle précèdent la séparation des ampoules différentielles et de la vésicule séminale, mais ici le cloisonnement n'a pas eu lieu.

L'embryon 307 *C* ne diffère pas sensiblement de son frère.

Embryon 313 A, âgé de 28 jours, traité par la méthyltestostérone (fig. 22) :

Cet embryon se distingue des précédents par l'édification d'une véritable vésicule séminale et par l'inhibition complète de la fusion des canaux de Müller; le seul examen de la reconstruction suffit à mettre ces faits en évidence. Précisons cependant que la séparation des ampoules déférentielles et de la vésicule séminale n'est pas complète.

Contrairement à ce qui se passe dans les embryons soumis à l'action de la prégnèninolone, les canaux de Müller ne montrent aucun signe de stimulation. Ce ne sont plus que de fins conduits dont l'épithélium laisse percevoir par

endroits des indices d'atrophie, et il est difficile de tracer la limite exacte entre le tissu müllérien devenu peu colorable dans sa partie postérieure et les cellules issues du sinus uro-génital. Les deux canaux restent complètement distincts sur tout leur trajet (fig. 18).

La conformation des voies génitales est la même dans l'embryon 313 *C*, sœur du précédent, et dans 49 *D* dont la mère a été injectée de propionate de testostérone. Par contre, l'embryon 49 *B* est différent : la vésicule séminale est imparfaite et les extrémités müllériennes, très atrophiées, se poursuivent sous forme d'un cordon aveugle sous la paroi wolffienne (nous avons donné des photographies en 1942).

En *conclusion,* on peut retenir que les dérivés müllériens subissent une évolution plus ou moins désordonnée sous l'action de la prégnèninolone, évoquant les faits décrits par A. Raynaud chez la Souris soumise à un traitement combiné à l'hormone mâle et femelle ; nous reviendrons sur ce sujet à propos des embryons mâles. Sous l'effet de la méthyltestostérone ou du propionate de testostérone. la partie postérieure des voies femelles subit une inhibition de développement, qui entraîne en particulier la suppression de leur fusion en un vagin impair. A. Raynaud a observé une telle inhibition chez les Souris traitées par 25 mgr. de propionate de testostérone. On peut se demander quel est le rôle des actions mécaniques dans cette inhibition.

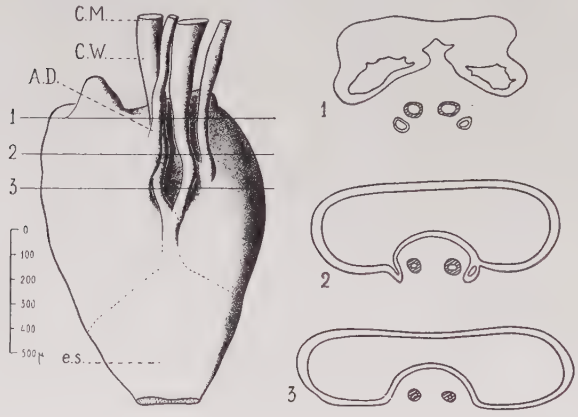


Fig. 22.
Reconstruction de la partie inférieure des voies génitales de l'embryon *313 A* traité par la méthyltestostérone, vue par la face ventrale.
A. D., ampoules déférentielles.

La transformation dans le sens mâle est plus poussée lorsqu'on administre à la mère de la méthyltestostérone ou du propionate de testostérone que de la prégnèninolone, même si la dose de cette dernière substance est plus élevée.

E) *Région prostatique.* — La prostate de l'embryon mâle commence à se développer après le 20e jour et se compose, dès l'âge de 22 jours, de deux volumineux bourgeons à côté d'ébauches naissantes (cf. fig. 5). A la fin de la gestation, les bourgeons sont longs et ramifiés. Nous

avons examiné la prostate des femelles intersexuées à ces deux stades.

Les femelles qui ont subi l'action d'un des trois androgènes utilisés portent en fin de gestation, autour de la partie inférieure des voies génitales, une prostate volumineuse, généralement plus fournie que celle des mâles témoins du même âge. Comme dans ces derniers, les ébauches prostatiques ont gardé la forme de cordons pleins (fig. 23 et 24).

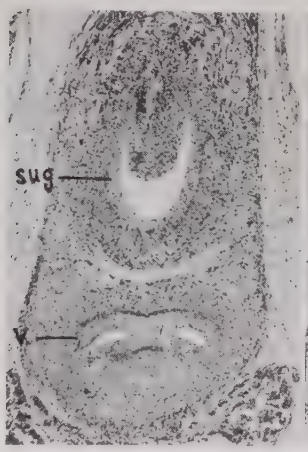


FIG. 23.

FIG. 24.

FIG. 23. — Coupe à travers la région inférieure du cordon génital d'un embryon femelle de 29 jours. *s. u. g.*, sinus urogénital ; *v.*, cordon vaginal sinusaire (niveau intermédiaire entre les niveaux 2 et 3 de la figure 13). (× 40.)

FIG. 24. — Coupe au même niveau que la précédente, montrant les nombreux bourgeons prostatiques d'une femelle de 29 jours dont la mère a été injectée de prégnèninolone *(289 B)*. (× 40.)

FIG. 25. — Prostate d'un embryon femelle de 22 jours, 5 heures après traitement de la mère par la méthyltestostérone (Lapine 362, tableau III). Comparer avec la figure 5. (× 40.)

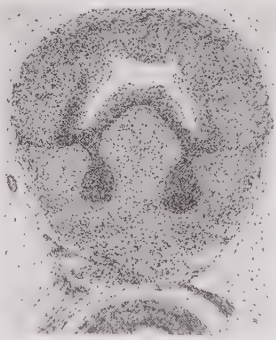


FIG. 25.

Ce caractère sexuel répond massivement au stimulus androgène. Cependant, les embryons dont la mère n'a plus reçu d'injections depuis le 13e jour (Lap. 454, 467) ont une prostate moins développée.

On suscite l'apparition de très beaux bourgeons prostatiques chez les embryons femelles de 22 jours, en donnant de la méthyltestostérone à la mère depuis le 19e jour (Lap. 362) (fig. 25). L'ébauche est égale

ment représentée dans les deux sexes. La région prostatique de la femelle répond donc à un stimulus androgène dès l'époque où elle se différencie normalement chez le mâle (à cet âge, la femelle possède encore ses canaux de Wolff). L'examen de ce test apporte un autre renseignement intéressant : il nous permet d'affirmer que la méthyltestostérone traverse le placenta au 22e jour de gestation. Les autres modifications du tractus génital pourraient s'interpréter comme le résultat d'une action hormonale s'exerçant durant la dernière semaine de la grossesse.

F) *Organes génitaux externes.* — Le sexe des organes génitaux externes se distingue bien à l'étude histologique en fin de gestation. La

Fig. 26.

Fig. 27.

Fig. 26. — Coupe à travers les organes génitaux externes d'un embryon femelle témoin de 28 jours. (× 27.)

Fig. 27. — Coupe à travers les organes génitaux externes d'un embryon femelle masculinisé par la prégnèninolone *(307 C)*. (× 27.)

lame balano-préputiale n'entoure complètement l'urètre que chez le mâle. Les femelles intersexuées ont des organes génitaux externes de type mâle (fig. 26 et 27) dans tous les cas où le traitement a été poursuivi jusqu'à la fin de l'expérience (propionate de testostérone, méthyltestostérone, prégnèninolone). Le tubercule génital est au contraire hypospade ou femelle chez les embryons dont la mère n'a été injectée qu'au début de la gravidité (Lap. 454, 467).

2. — ACTION SUR LES MALES

Sans insister sur l'action favorable générale des androgènes sur le tractus génital des mâles, nette pour certains organes surtout, la prostate par exemple, nous retiendrons surtout ici l'activité particulière de la prégnèninolone sur les dérivés müllériens.

Chez le mâle normal, les restes müllériens sont très réduits vers la

fin de la gestation : il ne subsiste qu'un ou deux paquets de cellules éosinophiles, sous la paroi de la vésicule séminale, ou incrustés dans son épithélium. Dans tous les mâles dont la mère a été longuement traitée par la prégnèninolone, on trouve toute une série de petits diverticules plus ou moins vésiculisés et irréguliers, et en général en relation avec une lame müllérienne située sous la partie sinusaire de la vésicule séminale (fig. 28). Les vestiges müllériens ont subi une stimulation et leur bourgeonnement désordonné fait songer immédiatement aux modifications du vagin müllérien que nous avons signalées plus haut. A. Raynaud a noté la présence de diverticules müllériens dans la partie inférieure du cordon génital d'embryons mâles de Souris provenant de femelles injectées avec un mélange de propionate de testostérone et de dipropionate d'œstradiol ; on ne relève jamais

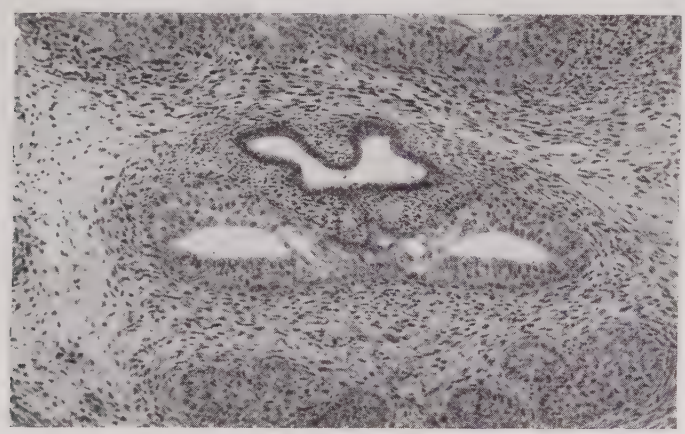


Fig. 28. — Diverticule müllérien (sombre) en relation avec le cordon sinusaire à la base de la vésicule séminale d'un embryon mâle dont la mère a été injectée de prégnèninolone *(289 B)*. En haut, on aperçoit la section du sinus urogénital ; en bas, des bourgeons prostatiques. Comparer avec la figure 24. (× 120.)

aucun aspect semblable lorsqu'on n'utilise que l'une de ces deux hormones. Or la prégnèninolone est physiologiquement polyvalente ; à ses fonctions progestatives et androgènes s'ajoute un faible pouvoir œstrogène. On est donc en droit de se demander si la croissance plus ou moins anarchique des formations müllériennes ne résulte pas du conflit entre les fonctions androgène et œstrogène de la prégnèninolone. L'action vaginale particulière de la substance peut également faire supposer qu'il existe des corrélations fonctionnelles entre ses diverses fonctions (R. Courrier, A. Jost et G. Poumeau-Delille, 1943).

Ainsi, la prégnèninolone administrée à une Lapine pleine peut révéler à la fois, mais sur des tests différents, ses trois propriétés physiolo-

giques : progestative, elle assure l'évolution de la grossesse ; — androgène, elle masculinise les organes génitaux externes de la mère (A. Jost, 1944) et le tractus génital des embryons femelles ; — féminisante, elle stimule les rudiments mülleriens des embryons mâles. L'action bisexuelle de la prégnèninolone sur l'embryon mérite d'être retenue, car on ne connaissait pas encore de substance polyvalente pour l'embryon des Mammifères. L'androstérone et le déhydroandrostérone, légèrement œstrogènes sur les adultes, ne sont pas féminisantes pour l'embryon mâle comme nous avons pu le vérifier (embryons des Lapines 317 et 458, injectées de déhydroandrostérone) après Greene, Burrill et Ivy, et A. Raynaud.

Enfin, il est intéressant de noter que l'effet sur les dérivés mülleriens se manifeste malgré la présence des testicules embryonnaires et surtout du pouvoir masculinisant beaucoup plus prononcé de la prégnèninolone.

Signalons que c'est en étudiant certains embryons mâles traités que nous avons eu l'attention attirée sur l'aspect particulier de certaines régions de l'épithélium cœlomique du testicule, peuplées de gonocytes, comme un cortex rudimentaire (fig. 1). Alors que ces plages sont d'étendue limitée dans les témoins, l'une d'elles s'étend sur une hauteur d'environ 400 μ sur le testicule gauche d'un mâle traité par le propionate de testostérone (Lap. 288). Dans trois mâles soumis à la prégnèninolone, ces plages corticales étaient également très nettes, dans les autres plus réduites. Ces variations ne sont ni assez accentuées, ni assez constantes pour qu'on puisse leur attribuer une valeur significative certaine.

III. — *INJECTION D'ANDROGÈNES DANS LES ANNEXES DU FŒTUS* IN UTERO

Injectés à la femelle pleine, même très précocement, les androgènes utilisés n'ont pas inversé le sens de la différenciation sexuelle des ovaires embryonnaires. Nous avons essayé de les introduire directement dans les annexes du fœtus *in utero*, deux ou trois jours avant l'époque de la flexion sexuelle de la gonade.

L'injection est faite avec une fine seringue Barthélemy graduée en 40e de cc., ce qui permet facilement la lecture du 80e de cc. On introduit l'aiguille soit directement par le pôle anti-placentaire, soit en l'enfonçant dans l'utérus entre deux nidations, et en la poussant par le côté et de bas en haut, jusqu'à ce qu'on l'aperçoive dans les annexes. La technique est délicate, et le nombre des embryons tués considérable. Les nidations de 13 Lapines ont été injectées : 6 embryons mâles et 5 embryons femelles seulement ont survécu, portés par 5 Lapines. La mort des fœtus est-elle provoquée par un effet toxique de la substance injectée, par le traumatisme porté à l'embryon, par une réaction uté-

rine ? Il est difficile de répondre à ces questions. Trois des fœtus de la Lapine 446, traités par de l'huile pure, ont succombé, alors que, parmi les sept autres qui avaient reçu le même volume de la même huile chargée de prégnèninolone, il y avait trois survivants six jours après l'opération. On pense à l'action prédominante du traumatisme. Mais, par ailleurs, la mort survient parfois à retardement, au moment où les embryons mesurent environ 50 mm. (cas de trois Lapines) ; s'agit-il d'une conséquence du traitement hormonal ? Nous avons essayé de faire des injections répétées, mais les chances de voir périr les fœtus sont si élevées à chaque fois que nous avons toujours provoqué la mort de tous les fœtus.

Les androgènes ont été administrés soit en suspension aqueuse, mais cette méthode permet mal de doser le produit, car les cristaux se déposent très rapidement dans l'eau, soit en solution ou en suspension huileuse ; ces dernières (prégnèninolone) gardent un aspect laiteux homogène assez longtemps ; le volume injecté a varié entre un 1/80 cc. et 1/20 cc.

Les modifications subies par les femelles traitées sont extrêmement légères ou même inexistantes : un embryon femelle de 17 jours, traité par 200 γ de prégnèninolone à 11 jours, nous a semblé ne différer en rien des témoins du même âge. Les ovaires de deux femelles injectés de 250 γ de méthyltestostérone à 12 jours renferment le 28^{e} jour, à côté d'un cortex normal, une médulla bien fournie, mais beaucoup moins développée que celle de la figure 17, et la région prostatique n'est pas plus développée que celle de certains témoins (cf. fig. 15). L'une de ces femelles porte une anomalie des canaux de Müller dont le rapport avec l'androgène n'est pas certain : au sommet du vagin, la fusion des canaux de Müller est incomplète, et la paroi vaginale est irrégulière. La méthyltestostérone administrée à la mère provoque l'inhibition de la fusion vaginale ; il se pourrait que l'androgène ait agi aux stades précoces de l'organogenèse vaginale (22^{e}-23^{e} j.) ; mais alors pourquoi la prostate n'a-t-elle pas réagi davantage ?

Deux femelles injectées de 65 γ et 125 γ de déhydroandrostérone à 11 jours, ne montrent à 22 jours aucun signe de masculinisation, ni dans l'ovaire, ni dans la région prostatique.

En somme, le seul résultat que nous puissions retenir de ces essais est qu'une dose de 250 γ de méthyltestostérone, de 200 γ de prégnèninolone ou de 125 γ de déhydroandrostérone, injectée le 11^{e} ou le 12^{e} jour, est restée sans effet sur la différenciation des ovaires. Des doses plus élevées auraient-elles été plus efficaces ? L'absence d'action sur les voies génitales s'explique probablement par la disparition de l'hormone qui a pu être métabolisée, ou simplement rejetée au cours des deux semaines qui suivent l'injection et qui précèdent l'organogenèse sexuelle somatique.

IV. — *CONCLUSIONS ET DISCUSSION*

L'action abortive du propionate de testostérone n'est pas due à une déficience lutéinique, et les essais que nous avons faits pour l'enrayer n'ont pas abouti. Mais en utilisant deux autres androgènes, nous avons réussi à administrer aux Lapines pleines de grosses quantités d'androgènes dès les stades initiaux du développement embryonnaire, alors que les auteurs qui nous avaient précédé n'avaient pu instaurer qu'un traitement plus tardif. Une Lapine a reçu 480 mgr. de méthyltestostérone, dont 260 mgr. durant la semaine qui précède la différenciation sexuelle des gonades fœtales; une autre, une dose totale dépassant 1,3 gr. de prégnèninolone; d'autres, de 200 à 300 mgr. de cette substance avant le 13e jour (1). Le rythme des injections biquotidiennes permet certainement une meilleure utilisation du produit qu'une dose massive, qui risque d'être éliminée plus facilement par les divers émonctoires physiologiques. Dans certaines expériences, l'androgène a pu agir sur l'œuf dès le stade blastocyste libre, avant la nidation. Ces traitements n'ont pas inversé le sens de la différenciation sexuelle des ovaires.

On peut naturellement se demander si l'hormone traverse le placenta en quantité suffisante à l'époque où se différencie la gonade. En étudiant la prostate des embryons, nous avons vu que la méthyltestostérone franchit certainement le placenta avant le 22e jour. En effectuant des dosages hormonaux, Skowron et Skarzinski (1933) ont constaté que la folliculine passe de la mère au fœtus dès le stade de 20 jours. Mais on ne sait rien encore sur le passage transplacentaire des stérols dans les deux semaines qui suivent l'implantation. Les travaux de Flexner et de ses collaborateurs (cf. par ex. Flexner et Pohl, 1941), ont révélé, pour une molécule aussi simple que le $ClNa^{*24}$ de grandes variations de la perméabilité placentaire suivant l'âge de la gestation.

Pour essayer de tourner cette difficulté, nous avons introduit l'androgène directement dans les annexes du fœtus *in utero*, deux ou trois jours avant la différenciation sexuelle de la gonade, mais le traitement appliqué n'a pas eu d'effet.

Injectée à la mère, l'hormone parvient sûrement au fœtus à l'époque où poussent les cordons corticaux ovariens (vers le 21e jour). Les freemartins répondent-ils encore aux sécrétions de leur frère à ce moment ? Il semble, d'après Bissonnette (1928) que la sécrétion du mâle puisse

(1) Ces chiffres expliquent que nous n'ayons pas pu multiplier beaucoup le nombre des expériences.

inhiber un cortex déjà constitué (1) ; en ce qui concerne les gonoductes, les modifications paraissent assez tardives (2). Mais les effets morphologiques relevés dans les free-martins ont pu être déterminés par une sécrétion active avant le moment où le microscope en révèle les effets.

Enfin, nous avons utilisé des androgènes synthétiques, différents des stéroïdes isolés dans le testicule des Mammifères adultes. Ces substances sont-elles capables d'atteindre la différenciation sexuelle de la gonade dans les cas où la testostérone est active ? Nous les avons essayées sur les têtards de Grenouille rousse. Nous ignorions qu'en Amérique Eversole et D'Angelo avaient déjà masculinisé des têtards de *Rana pipiens* avec la prégnèninolone, en 1942, et dans nos essais (A. Jost, 1943 b, 1945 b) la prégnèninolone s'est comportée comme un androgène extrê-

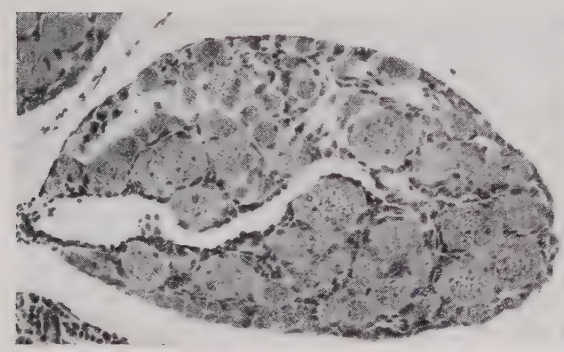


Fig. 29.

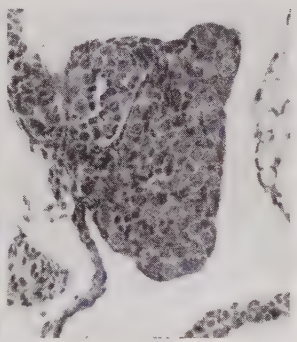


Fig. 30.

Fig. 29. — Coupe d'un ovaire de *Rana temporaria* à la métamorphose; dans cette *race indifférenciée*, tous les individus portent des ovaires à cet âge.

Fig. 30. — Coupe d'un testicule développé sur une Grenouille issue de la même ponte que la précédente, mais élevée dans de l'eau additionnée de prégnèlinolone. (× 150.)

mement puissant (fig. 29 et 30) ; la méthyltestostérone a également virilisé les têtards d'une race indifférenciée de Grenouilles.

Enfin, pas plus que nos devanciers, nous n'avons observé la disparition des voies müllériennes des femelles masculinisées, modification caractéristique des free-martins. L'androgène parvient cependant aux

(1) « There is evidence that the male hormone is not only an inhibitor of the development of secondary sex cords and of müllerian ducts, but also an active agent contributing to their degeneration when already present » (pp. 51 et 57).

(2) « Degeneration of the müllerian duct goes on as in the normal male, but it has starded later, after the duct has attained a more advanced stage than in the normal male... », et, en ce qui concerne les canaux de Wolff : « They appear to have behaved as in the female for a considerable time, and to have degenerated somewhat, and then been stimulated again » (Bissonnette, 1924, pp. 323 et 325).

embryons femelles au moment où les voies müllériennes régressent chez les mâles. Cette différence entre les free-martins et les intersexués expérimentaux trouve-t-elle son explication dans le fait que seuls ces derniers gardent leurs ovaires ? L'action des androgènes de synthèse sur les canaux de Müller doit être analysée sur des embryons castrés.

RÉSUMÉ

1° L'action abortive du propionate de testostérone n'a pu être enravée par l'administration de progestérone; elle ne s'explique pas par une lésion des corps jaunes.

2° D'autres androgènes sont doués d'un pouvoir progestatif complet (méthyltestostérone, prégnèninolone) et peuvent être administrés en grande quantité à la Lapine pleine dès les premiers jours de la gestation; à dose plus faible (10 à 20 mgr. par jour), la prégnèninolone exerce cependant une action nocive sur la gravidité.

3° La méthyltestostérone et la prégnèninolone injectées en grande quantité à la Lapine pleine, dès les premiers jours du développement embryonnaire, n'ont pas inversé le sens de la différenciation sexuelle des gonades. La première de ces substances a cependant hypertrophié la médulla ovarienne. Les deux androgènes provoquent la masculinisation du tractus génital somatique des embryons femelles, mais les canaux de Müller ne sont pas supprimés. La prégnèninolone est moins active que la méthyltestostérone; elle stimule en outre certains restes müllériens du mâle.

4° L'étude de la prostate des femelles masculinisées permet d'affirmer que la méthyltestostérone traverse le placenta et parvient au fœtus dès le 22e jour de gestation, pendant que se développent les cordons corticaux ovariens; il semble, d'après Bissonnette, que les ovaires des free-martins peuvent encore répondre à la sécrétion de leur frère à une époque correspondante.

5° Injectés directement dans les annexes du fœtus *in utero* avant la différenciation sexuelle de la gonade, 250 γ de méthyltestostérone, 200 γ de prégnèninolone ou 125 γ de déhydroandrostérone n'ont pas modifié la différenciation sexuelle des femelles.

BIBLIOGRAPHIE

(Les références non indiquées ici se trouvent à la fin de la première partie de ce travail.)

ALLEN (Ez.) et MC DOWELL (E. C.), 1928. — Variations in mouse embryos of eight days gestation. *Anat. Rec.*, **41**, abst. 77.

BINDER (A.), 1939. — Schwangerschaftsunterbrechung durch das männliche Keimdrüsenhormon. *Zeitschr. Geburtsh. Gynäk.*, **119-120**, 285.

BISSONNETTE (T. H.), 1924. — The development of the reproductive ducts and canals in the free-martin with comparison of the normal. *Am. J. Anat.*, **33**, 267-347.

— 1928. — Notes on multiple pregnancies in cattle with special reference to three cases of prenatal triplets and the free-martins involved. *Am. J. Anat.*, **42**, 29-60.

BROOKSBY (J. B.), 1938. — Uterine reaction to testosterone in the Rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **38**, 235-237.

BURDICK (H. O.), EMERSON (B. B.) et WITHNEY (R.), 1940. — Effects of testosterone propionate on pregnancy and on passage of ova through the oviducts of mice. *Endocrinology*, **26**, 1081.

COURRIER (R.), 1941. — Evolution de la grossese extra-utérine chez la Lapine castrée. *C. R. Soc. Biol.*, **135**, 820.

— 1945. — *Endocrinologie de la gestation.* 1 vol. de 399 p. Paris, Masson, édit.

COURRIER (R.) et BENNETZ (H.), 1943. — Action de la progestérone purifiée sur la gestation. *C. R. Soc. Biol.*, **137**, 710.

COURRIER (R.) et GROS (G.), 1936. — Dissociation fœto-placentaire réalisée par la castration chez la Chatte. Action endocrinienne du placenta. *C. R. Soc. Biol.*, **121**, 1517.

— 1938 *a*. — Influence du propionate de testostérone sur l'utérus. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 921.

— 1938 *b*. — Nouvelles recherches sur l'action du propionate de testostérone chez la femelle. *C. R. Soc. Biol.*, **128**, 194.

COURRIER (R.) et JOST (A.), 1939 *a*. — Sur l'analyse quantitative de l'endocrinologie de la gestation chez la Lapine. *C. R. Soc. Biol.*, **130**, 726.

— 1939 *b*. — La prégnèninolone assure le maintien de la grossesse chez la Lapine gestante castrée. *C. R. Soc. Biol.*, **130**, 1162.

— 1939 *c*. — Sur l'action androgène de la prégnèninolone. *C. R. Soc. Biol.*, **130**, 1515.

— 1942. — Intersexualité fœtale provoquée par la prégnèninolone au cours de la grossesse. *C. R. Soc. Biol.*, **136**, 395.

— 1944. — Action du propionate de testostérone sur la gestation chez la Lapine. *C. R. Soc. Biol.*, **138**, 285.

COURRIER (R.) et KEHL (R.), 1933. — Sur l'avortement folliculinique chez la Lapine. *C. R. Soc. Biol.*, **112**, 675.

COURRIER (R.) et RAYNAUD (R.), 1934. — Etude quantitative de l'avortement folliculinique provoqué chez la Lapine par l'hormone cristallisée. Réalisation d'un avortement partiel. *C. R. Soc. Biol.*, **116**, 1073.

COURRIER (R.), JOST (A.) et POUMEAU-DELILLE (G.), 1944. — Sur la polyvalence hormonale de la prégnèninolone. *C. R. Soc. Biol.*, **138**, 285.

EMMENS (C. W.) et PARKES (A. S.), 1939 *a*. — The effect of route of administration on the multiple activities of testosterone and méthyltestosterone in different species. *The Journ. of Endocrin.*, **1**, 323.

— 1939 *b*. — Multiple activities of anhydro-oxy-progesterone. *Nature*, **143**, 1064.

FLEXNER (L. B.) et POHL (H. A.), 1941. — The transfer of radioactive sodium across the placenta of the Rabbit. *Am. J. Physiol.*, **134**, 344-349.

GREENE (R. R.) et and BURRILL (M. W.), 1939. — Maintenance of gestation in the castrate pregnant Rat with androgens. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **42**, 585.

GREENE (R. R.), BURRILL (M. W.) et IVY (A. C.), 1938. — Some effects of androsterone on sexual development in the female Rat. *Science*, **87**, 396.

— 1939. — Experimental intersexuality : the effect of antenatal androgens on sexual development of female rats. *Am. J. Anat.*, **65**, 415-469.

HAMILTON (J. B.) et WOLFE (J. M.), 1938. — The effect of male hormone substances upon birth and prenatal development in the Rat. *Anat. Rec.*, **70**, 433-440.

JOST (A.), 1939. — Sur l'endocrinologie de la gestation chez la Lapine. *Ann. Physiol.*, **15**, 1065.

— 1942. — Intersexualité expérimentale chez l'embryon de Lapin. Etude du vagin et de l'utricule prostatique. *Ann. Endocrin.*, **3**, 121.

— 1943 *a*. — Interprétation des modifications intersexuelles réalisées chez des embryons femelles de Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, **137**, 586.

— 1943 *b*. — Action masculinisante de la prégnènolone dans la différenciation du sexe de *Rana temporaria*. *C. R. Soc. Biol.*, **137**, 685.

— 1944. — Masculinisation des organes génitaux externes de la Lapine sous l'action de divers androgènes (propionate de testostérone, 17 méthyltestostérone, prégnèninolone). *Bull. Soc. Zool. de France*, **69**, 159.

— 1945 *a*. — Action du propionate de testostérone sur la gestation chez la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **139**, 483.

— 1945 *b*. — Sur l'action de divers androgènes dans la différenciation embryonnaire du sexe. *C. R. Soc. Biol.*, **139**, 670.

KLEIN (M.) et PARKES (S. A.), 1937. — The progesterone-like action of testosterone and certain related compounds. *Proc. Roy. Soc. London B.*, **121**, 574.

NICHOLAS (J. S.), 1932. — Variability in Rat embryo development. *Anat. Rec.*, **52**, Abst. 71.

PINCUS (G.) et WERTHESSEN (N. T.), 1938. — The maintenancé of embryo life in ovariectomized Rabbits. *Am. J. Physiol.*, **124**, 484.

RAYNAUD (A.), 1942 *a*. — Inhibition de l'allongement et de la soudure des paupières des embryons de Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **136**, 337.

— 1942 *b*. — Modification expérimentale de la différenciation sexuelle des embryons de Souris par action des hormones androgènes et œstrogènes (Etude des états d'intersexualité qui en résultent). *Actual. Scient. et Industr.*, nos 925 et 926. Paris, Hermann, édit.

ROBSON (J. M.), 1938. — Quantitative data on the inhibition of œstrus by testosterone, progesterone and certain other compounds. *Journ. Physiol.*, **92**, 371.

SCIPIADES (E.), 1937. — Effect of testostèrone injections upon the course of pregnancy in unoperated and in castrated Rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **37**, 242.

SKOWRON (S.) et SKARZINSKI (B.), 1933. — Le passage de l'hormone folliculaire à travers le placenta du Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, **112**, 1604.

WATERMAN (A. J.), 1942. — Variation in Rabbit embryos. *Anat. Rec.*, **87**, Abst. 513.

RECHERCHES SUR LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE DE L'EMBRYON DE LAPIN

(*Troisième Partie* : RÔLE DES GONADES FŒTALES DANS LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE SOMATIQUE)

SOMMAIRE

Préliminaires 81

I. — *Castration de l'embryon intra-utérin* 83
1. *Technique* 84
2. *Castration de l'embryon mâle* 87
3. *Castration de l'embryon femelle* 96
4. *Conclusions et interprétation* 98

II. — *Les effets de la castration de l'embryon mâle sont dus à un déficit humoral.* 99
1. *Castration unilatérale* 99
2. *Expériences de greffes et de parabiose* 106
3. *Action des androgènes sur le castrat* 109

III. — *Discussion* 113

Résumé 122

PRÉLIMINAIRES

Si l'on considère généralement que la différenciation du tractus génital obéit à un contrôle hormonal ou humoral, et si les hormones sexuelles sont capables d'en modifier le cours, on n'a pas encore pu

démontrer directement la production de sécrétions génitales par l'embryon des Mammifères, ni à plus forte raison en analyser les propriétés. Les expériences de castrations faites récemment par Moore, sur de jeunes Opossums, ont conduit leur auteur à mettre en doute le rôle de sécrétions des gonades dans l'histogenèse sexuelle somatique. La plupart des biologistes admettent cependant l'intervention de telles sécrétions, sans que l'on connaisse leur rôle exact : pour certains, seule l'embryogenèse masculine nécessiterait une hormone; pour d'autres, la différenciation de chacun des deux sexes en exigerait une. L'étude des free-martins est restée le fil conducteur de toute considération sur la physiologie du développement génital embryonnaire, mais les modifications subies par cette femelle peuvent, en l'absence de donnée expérimentale, s'interpréter de plusieurs manières : la régression du canal de Müller, par exemple, s'explique-t-elle par l'atrophie ovarienne ou par une action inhibitrice directe de la sécrétion masculine ?

En cherchant à déceler des agents morphogènes embryonnaires, on songe naturellement aux free-martins. Aussi, dans nos premiers essais, avons-nous préparé des extraits de testicules d'embryons de Veau, puis cherché à obtenir la fusion des annexes fœtales de l'embryon de Lapin par l'accolement des œufs.

a) *Extraits de testicules d'embryons de Veau.* — Womack et Koch (1930-1932), et Atsumi (1939), ont reconnu un pouvoir androgène aux extraits de ces testicules. A. Raynaud (1942) a injecté de tels extraits à des Souris gravides, et a observé de légers signes de masculinisation dans les embryons femelles (v. l'Introduction).

Nous avons préparé, avec M. R. Courrier, un extrait alcoolique et un extrait acétonique, tous deux repris par l'éther, à partir de 500 gr. de testicules à chaque fois. Les glandes avaient un diamètre de 5 à 10 mm. : elles provenaient donc d'embryons âgés.

Les fœtus de cinq Lapines ont reçu en injection dans leurs annexes, pour n'avoir pas à redouter une éventuelle imperméabilité placentaire, un volume de 1/20^{e} cc. de ces extraits. 6 embryons injectés à 11 jours vivaient à 28 jours (3 ♂ + 3 ♀). Le cortex ovarien des femelles semble un peu moins épais que normalement, mais sa structure n'est guère modifiée et il n'est pas stérilisé; le tractus génital ne présente pas de modification nette.

b) *Essais d'accolement des œufs.* — Normalement, les œufs de la Lapine se nident dans l'utérus à des niveaux régulièrement espacés, et restent séparés par un tronçon utérin non dilaté pendant une grande partie de la gestation; les chorions ovulaires viennent en contact seulement vers la fin de la gestation. Dans l'espoir d'obtenir une fusion des annexes, nous avons essayé d'obliger les œufs à se nider tout près les uns des autres :

α) On ligature les cornes utérines à faible distance de l'*ostium uterinum* (par exemple à 1,5 cm.), après la fécondation et avant que les œufs ne pénètrent dans l'utérus (on opère 48 h. p. c.). Dans trois Lapines traitées de cette manière, aucun œuf ne s'est nidé.

β) Nous avons essayé d'accoler des œufs au moment de leur pénétration dans l'utérus : vers la 62^{e} heure p. c., on prélève les oviductes d'une Lapine

pleine, on recueille les blastocytes par perfusion avec le milieu de culture (1), dans lequel on les place *in vitro,* selon la technique de J. Jolly. Les œufs entourés d'une gangue épaisse sont serrés l'un contre l'autre grâce à des équerres de verre; ils s'accolent assez solidement et on peut replacer des groupes de 2 ou 3 œufs dans l'utérus de la Lapine sur laquelle ils ont été prélevés 10 à 20 heures auparavant.

On voit les œufs se développer dans le milieu de culture, mais au cours des 6 essais réalisés une fois la technique au point, aucun embryon ne s'est nidé définitivement : dans un seul cas, on trouve une trace d'implantation sous forme d'un déciduome. Il serait nécessaire d'élucider les conditions susceptibles d'assurer la reprise des œufs réintroduits dans l'utérus.

Nous n'avons pas cherché à résoudre, pour le moment, les problèmes posés par ces essais, car même s'il était possible d'obtenir des nidations très rapprochées, il n'est pas certain que les chorions se seraient fusionnés. Le placenta de la Lapine est discoïde et non cotylédonné comme celui de la Vache.

La méthode chirurgicale directe appliquée à l'embryon nous a permis de réaliser la parabiose (A. Jost, 1946 *b*), puis la castration embryonnaire (A. Jost, oct. 1946, etc.). Elle s'est montrée bien adaptée au but que nous cherchions à atteindre.

I. — *CASTRATION DE L'EMBRYON INTRA-UTÉRIN*

Des opérations chirurgicales sur l'embryon des Placentaires ont déjà été réalisées. Aug. Mayer (1915) tenta, sur la Chienne, la castration des fœtus femelles intra-utérins; trois jours après l'agression, la mère mourait, les fœtus étaient morts.

Bruno Wolff (1919) obtient des grossesses abdominales secondaires sur le Lapin, le Rat, le Chat, et réussit certaines opérations sur ces embryons extra-utérins (ligature des pattes, etc.) : selon cet auteur, l'intégrité des annexes fœtales aurait une grande importance et les ligatures sont effectuées en respectant les annexes. E. Bors (1925) opère sur le Lapin, et pratique sur des embryons intra-utérins de 20 jours ou plus, dont les annexes ont été ouvertes, l'amputation des pattes. J. S. Nicholas (1925-1929) transplante des ébauches (pattes, yeux) sur l'embryon de Rat très jeune, après avoir drainé les liquides embryonnaires.

Tout récemment, L. J. Wells (nov. 1946) réussit la castration et la surrénalectomie d'embryons de Rat près du terme. L'embryon est extrait

(1) Ce milieu, à 39°, est constitué par du plasma en grande partie défibriné et liquide, provenant de mâles, ou, dans nos 6 derniers essais, de femelles au même stade de gestation.

Ces expériences ont été réalisées dans le Laboratoire du Pr J. Jolly, en collaboration avec Mme C. Lieure.

de l'utérus, et reste relié par le cordon ombilical au placenta laissé en place. Cette technique permet d'opérer 50 à 60 heures avant le terme normal; mais il faut ouvrir l'abdomen maternel deux fois par jour pour libérer le cordon ombilical des adhérences qu'il contracte. La méthode de WELLS n'est applicable jusqu'à présent qu'à des embryons dont l'histogenèse sexuelle est pratiquement terminée. De notre côté, nous avons opéré des embryons intra-utérins; cette technique assez simple permet d'intervenir à différents stades.

1. — TECHNIQUE

Une série d'essais préliminaires nous a montré que l'opération est d'autant plus délicate que la grossesse est moins avancée, en particulier parce qu'au début de la gestation, l'utérus expulse facilement son contenu par la fenêtre taillée dans sa paroi. Plus tard, on peut, en soulevant le bord de l'incision, décoller l'utérus du chorion, ce qui n'est pas possible vers les 14e ou 15e jours. Il semble que, durant les derniers jours de la gestation, l'utérus est moins resserré sur les embryons qu'il contient. Et pourtant, on admet en général que la pression intra-utérine augmente en fin de gestation, la croissance pondérale de la matrice étant arrêtée au moment où les fœtus augmentent le plus de taille (cf. REYNOLDS, 1939). Une autre difficulté de l'opération sur les stades très jeunes réside dans la fragilité et le manque de consistance de leurs tissus.

Au cours de nos premières tentatives (embryons de 22 à 24 jours), nous n'avons obtenu des fœtus vivants que par exception, tant parmi les opérés que parmi les témoins; parfois seul, un fœtus opéré survivait. Une telle observation donnait à penser que l'issue fatale de l'intervention ne s'expliquait pas par le traumatisme porté à l'embryon lui-même, mais relevait de causes plus générales. Fréquemment, les fœtus morts étaient comprimés ou déformés, ce qui pouvait s'interpréter par une réaction du myomètre. Nous avons alors administré un anti-spasmodique aux Lapines (Spasmalgine Roche); le pourcentage des succès a été nettement amélioré à la suite de cette précaution.

D'autre part, pour réduire les causes d'excitation de l'utérus, nous n'opérons que deux ou trois fœtus sur une même Lapine. La technique utilisée est la suivante :

Soins pré-opératoires. — La Lapine est privée de toute nourriture solide environ 20 heures avant l'intervention. Une heure avant l'opération, elle reçoit, par voie sous-cutanée, 1/4 cc. de Spasmalgine.

Opération (fig. 31). — Au cours d'une laparotomie, sous anesthésie à l'éther, on extériorise la chambre utérine à opérer et on l'entoure d'un linge qui a bouilli dans du sérum physiologique.

On place à points espacés dans la séreuse, sur la ligne anti-mésométriale peu vascularisée, une boucle de fil à cornée dont on laisse les extrémités libres. Une incision de 4 à 5 mm. dans la paroi utérine est alors faite à l'intérieur de cette boucle; on aperçoit l'embryon à travers les annexes transparentes et remplies d'un liquide clair. On extrait la partie postérieure de l'embryon dans une hernie de ses annexes, qui sont alors percées. La castration est effectuée en deux temps, grâce à deux incisions dorso-latérales. Nous ne touchons pas à la gonade elle-même, mais nous soulevons le mésonéphros qui la porte et nous en

FIG. 31.

Photographie prise au cours de la castration d'un fœtus de 23 jours.

On aperçoit la partie postérieure du corps du fœtus qui a été extraite de la chambre utérine. La Lapine est cachée par le champ stérile.

enlevons une partie avec la gonade; l'inconvénient de cette manière d'opérer est de supprimer, en même temps que la glande génitale, la partie supérieure des gonoductes. Il ne serait pas indispensable de procéder ainsi; mais, dans ces premières expériences, nous avons tenu à augmenter les chances de réaliser une castration totale. Les pièces opératoires sont fixées pour l'étude histologique. Dans les embryons de 20 jours ou plus, on reconnaît facilement les ovaires des testicules pendant l'opération; ces derniers, plus blancs et plus globuleux, portent un vaisseau longitudinal très net sur leur bord libre. Dans les stades plus jeunes, il est plus difficile de distinguer les sexes et il nous est arrivé de greffer par erreur des testicules sur des embryons mâles de 19 jours.

Après la castration, l'embryon recouvert par ses annexes affaissées est replacé dans l'utérus, et la chambre ovulaire est refermée à l'aide de la boucle préparée sur l'utérus dès le début de l'opération. Nous opérons généralement les fœtus situés aux extrémités des cornes uté-

rines. L'intervention dure de 45 minutes à 1 h. 1/4, pour castrer deux ou trois fœtus.

Soins post-opératoires. — A la fin de l'opération, la femelle reçoit une injection hypodermique de 10 cc. de sérum glucosé, puis, 2 h. 30 après la première injection de Spasmalgine, on en fait deux autres, également espacées de 2 h. 30. La nourriture n'est rendue que 3 à 4 heures après la dernière injection d'anti-spasmodique.

Résultat (fig. 32). — Les embryons sont prélevés vers l'âge de 28 jours, grâce à une césarienne, ce qui permet de les reconnaître par la place

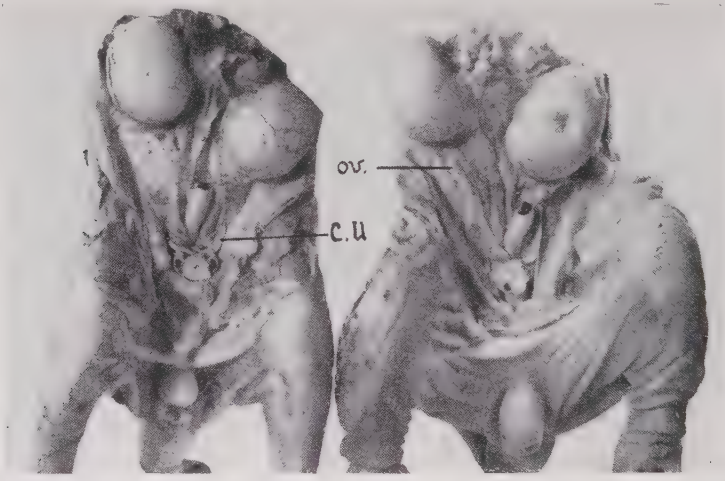


Fig. 32. — Deux sœurs âgées de 28 jours. Celle de droite est intacte (*ov.*, ovaire) ; celle de gauche a été castrée à 23 jours (*C. U.*, corne utérine). (La photographie a été prise sur des pièces fixées au Bouin.)

qu'ils occupent dans l'utérus (de plus, nous recousons les uns avec du fil noir, les autres avec du fil blanc; un morceau de ce fil est placé dans le fixateur avec les pièces opératoires).

Dans le cas où les fœtus opérés survivent, leurs plaies sont parfois totalement cicatrisées, parfois entr'ouvertes, parfois enfin béantes, et les intestins ont subi une éventration. Dans ce cas, l'embryon continue son développement à peu près normalement. Il nous est même arrivé de sectionner l'intestin par accident; cet incident n'altère pas la croissance des fœtus. Enfin, les fœtus sont parfois de petite taille, leur croissance a été retardée.

La même Lapine peut servir plusieurs mois consécutivement. Certaines d'entre elles ont déjà servi à quatre expériences consécutives

(8 opérations) et ont été remises à l'élevage. Les fœtus issus de ces grossesses répétées paraissent en général plus gros que ceux des primipares.

Pour nos essais préliminaires et nos expériences de parabiose fœtale, nous avons utilisé une quarantaine de Lapines; des castrations embryonnaires ou des greffes intra-abdominales ont été réalisées sur 63 Lapines; 5 sont mortes dans la nuit qui a suivi. 41 portaient au moins un fœtus opéré vivant; les résultats ont été les suivants :

Date de l'opération	Nombre d'embryons	
	Opérés	Vivants
24 jours	4	4
23 »	38	17
22 »	4	4
21 »	41	24
20 »	14	9
19 »	16	8
Total.....	117	66

Etude des embryons. — Le tractus génital laissé en place sur la paroi dorsale et dans le bassin est étudié en coupes sériées (épaisseur : 10 µ); fréquenmment, un ou deux embryons de la même portée ont été pris comme témoins.

Au cours de l'étude histologique, on vérifie en particulier que la castration a été complète : dans deux fœtus opérés à 19 jours, elle avait été incomplète; à cet âge, la longueur relativement très grande de la gonade et sa situation sur le bord interne du mésonéphros la rend plus difficilement accessible.

2. — CASTRATION DE L'EMBRYON MALE

Si la sécrétion du testicule embryonnaire dirige l'organogenèse sexuelle somatique de l'embryon, on peut attendre deux sortes d'effets de la castration : des modifications organogénétiques déterminant, par exemple, la présence ou l'absence de certains organes (les gonoductes en particulier) et des variations que l'on pourrait qualifier de fonctionnelles, du volume des organes. Nous nous sommes surtout intéressé aux données d'ordre histogénétique, à la réalisation des structures essentielles caractéristiques des deux sexes. L'analyse quantitative des variations de volume des annexes peut se faire en dessinant les coupes sériées successives sur des cartons que l'on découpe et que l'on pèse. L. J. Wells (1946 *b*), qui a castré des embryons de Rat peu avant le terme, a observé

de cette manière une réduction de volume des glandes annexes dans les castrats; ces gonadectomies tardives n'avaient pas modifié l'organogenèse.

TABLEAU IV. — **Embryons mâles castrés.**

N°	Castré à	Sacrifié à	Taille mm.	Grossesse n°	Canal déférent	Ampoule déférentielle	Vésicule séminale	Prostate	Oviducte	Utérus	Vagin	Organes gén. ext.
B66 A	23 j. 20 h.	29 j.	90	2	+	+	+	++?	—	—	—	♂
B66 B	23 j. 20 h.	29 j.	80	2	+	+	+	++?	—	—	—	♂
B48 B	23 j. 3 h.	28 j.	83	n	—	—	+	++?	—	—	—	♂
B32	23 j. 4 h.	28 j.	78	1	—	—	+	++?	—	—	—	♂
B54 A	23 j. 3 h.	28 j.	75	1	—	—	+	++?	—	—	—	?
B53 A	22 j. 23 h.	27 j. 20 h.	70	1	—	—	+	++?	—	—	—	♂
B61 A	22 j. 4 h.	28 j.	80	1	—	—	—	4 b.	—	tr.	rest.	h
B63 A	22 j. 3 h.	28 j.	75	1	—	—	—	+	—	tr.	rest.	h
B47 A	21 j.	27 j. 18 h.	75	n	—	—	—	2 b.	dr. +	+	+	c
B47 B	21 j	27 j. 18 h.	75	n	—	restes.		2 b.	—	tr.	rest.	c
B45 F	20 j. 22 h.	27 j. 18 h.	65	3	—	restes.		2 b.	dr. tr.	tr.	+	c
B43 A	20 j. 20 h	27 j. 19 h.	80	2	—	—	—	2 b	—	tr.	±	c
B52 A	20 j. 18 h.	27 j. 18 h	70	n	—	restes.		2 b.	—	+	+	c
B58 A	21 j.	27 j. 18 h	78	1	—	—	—	4 b.	g. +	g. +	+	c
B67 A	21 j.	27 j. 18 h.		1	—	—	—	2 b.	—	+	+	?
B59 A	20 j. 20 h.	26 j. 20 h.	75	1	—	—	—	2 b.	ε	+	+	c
B59 F	20 j.	27 j. 22 h.	70	2	—	—	—	2 b.	—	tr.	+	c
B78 A	20 j.	28 j. 1 h.	80	2	—	—	—	2 b.	—	+	+	c
B70 F	19 j. 19 h.	27 j. 19 h.	75	2	—	—	—	2 b.	ε	+	+	c
B76 A	18 j. 19 h.	27 j. 16 h.	60	2	—	—	—	—	—	+	+	c
B80 B	19 j. 5 h.	28 j.	75	1	—	—	—	—	—	ε	+	c

PROSTATE : ++? = aspect proche de la normale; + = prostate nettement réduite; 2b = 2 bourgeons.
ORGANES GÉNITAUX EXTERNES : h = hypospade; c = type castrat; ? = coupés longitudinalement, non étudiés.
tr. = tronçons; rest. = restes; ε = très faibles restes.

L'embryon de Lapin à la naissance est assez gros pour qu'une étude quantitative précise représente un travail considérable que nous n'avons pu réaliser. Ce point nous paraissait d'ailleurs présenter, pour le moment, une importance secondaire par rapport aux modifications de l'organogenèse, qui font l'objet essentiel de nos observations.

L'ablation testiculaire a des conséquences très différentes suivant le stade auquel elle a été pratiquée. Nous avons opéré sur des embryons dont l'âge a varié de 23 jours 20 heures (environ 62 mm.) à 18 j. 19 h. (environ 26 mm.) (cf. tableau IV). Les embryons ont été étudiés au

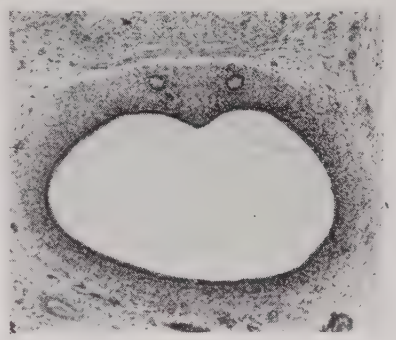


FIG. 33.

Mâle castré à 24 jours (B66 B).

Coupe au niveau de la vésicule séminale et des ampoules déférentielles (× 42). Dans cette figure, comme dans les suivantes, la face ventrale de l'embryon est en haut, la face dorsale en bas.

moins 5 jours après l'opération, peu avant le terme normal, à une date où leur histogenèse sexuelle est pratiquement terminée.

Castration à 24 jours : 2 cas (23 j. 20 h.). — Les deux castrats portent toutes les caractéristiques somatiques masculines que la gonadectomie n'a pas empêchées d'apparaître. Il manque la tête de l'épididyme dont l'ébauche a été enlevée avec les testicules; mais la queue

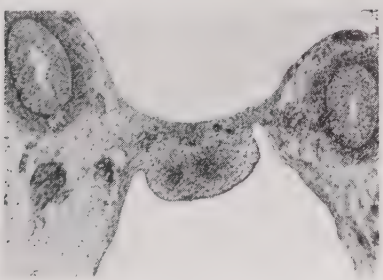


FIG. 34.

Mâle castré à 23 jours (B53 A).

Les canaux déférents ont régressé ; on aperçoit leur trace sous forme d'une condensation du mésenchyme, au sommet du cordon génital. A droite et à gauche, les uretères. (× 42.)

de l'épididyme, le déférent et l'ampoule déférentielle, différenciés de chaque côté, s'ouvrent dans la vésicule séminale (fig. 33). *Les canaux de Wolff ont donc non seulement persisté, mais ils ont continué à évoluer comme dans un mâle normal.*

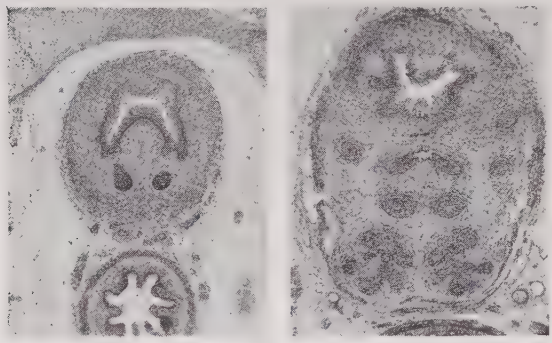
La prostate, déjà bien indiquée au moment de l'opération (cf. fig. 14) a continué à proliférer; les bourgeons se sont ramifiés et remontent le long de la vésicule séminale. Mais la masse prostatique est cependant moins importante que dans les témoins, en particulier en ce qui con-

cerne la prostate latérale, la moins avancée dans son organogenèse au 24e jour.

Les organes génitaux externes ont acquis une structure masculine. L'un des deux frères montre une légère tendance à l'hypospadie.

L'ablation des testicules, au stade de 24 jours, peut entraîner une diminution de la croissance de certaines annexes, mais elle n'a pas empêché l'embryon d'acquérir ses caractéristiques somatiques masculines.

Castration à 23 jours : 4 cas (entre 22 j. 23 h. et 23 j. 4 h.). — Dans les 4 embryons, les canaux déférents et les ampoules déférentielles sont atrophiés; il en subsiste par endroits des traces ou des tronçons sous forme de cordons cellulaires aveugles et peu colorables ; par



A B

FIG. 35.

Région prostatique :

A, d'un mâle témoin de 23 j. 5 h.

B, d'un mâle de 28 jours castré à 23 j. 4 h. (B32). Ce castrat est celui dont la prostate s'est le mieux développée après la gonadectomie ; comparer avec la figure 41 *G*.

En *A*, on voit le sinus urogénital sur lequel bourgeonnent les glandes prostatiques, et, en-dessous, le rectum. (× 27.)

endroits, une condensation du mésenchyme en indique la place (fig. 34) ; ailleurs, enfin, il est impossible d'en discerner le moindre souvenir. La vésicule séminale porte cependant deux becs correspondant au niveau où les ampoules déférentielles auraient débouché et on peut, dans certains cas, reconstituer le parcours de ces conduits ; il semble que les ampoules déférentielles ont dû se séparer de la vésicule séminale et régresser ensuite. Il faudrait sacrifier les embryons plus tôt après l'opération pour pouvoir préciser à quelle date a lieu la régression.

La vésicule séminale s'est constituée, mais elle est moins volumineuse que celle des témoins et de forme moins régulière. Une étude quantitative serait nécessaire, mais il est évident que cette partie des canaux de Wolff s'est beaucoup développée depuis l'âge de 23 jours.

Dans un cas (B32), il subsiste une partie de l'épididyme, sous forme de tubes contournés et dilatés, adhérant haut dans la cavité abdominale.

La région prostatique de l'embryon de 23 jours est peu différenciée :

seule la prostate craniale est déjà constituée de deux volumineux bourgeons, les autres ébauches sont encore à l'état de simples excroissances de la paroi du sinus uro-génital. Les glandes prostatiques ont continué à pousser dans les castrats, des bourgeons allongés et ramifiés remontent le long de la vésicule séminale. Dans 3 embryons, la masse glandulaire paraît moins volumineuse que dans les témoins (en particulier les bourgeons de la prostate latérale), dans un autre on ne discerne pas de différence très marquée à l'examen histologique (fig. 35).

Les organes génitaux externes ont acquis une structure masculine.

La région vaginale des canaux de Müller, encore relativement importante à 23 jours, régresse autant que dans les mâles normaux.

En somme, effectuée à 23 jours, la castration entraîne la régression des canaux déférents et des ampoules déférentielles; elle n'empêche pas les autres caractéristiques sexuelles masculines de se différencier.

Castration à 22 jours : 2 cas (22 j. 3 h. et 22 j. 4 h.). — Dans les deux embryons, la régression des canaux de Wolff est à peu près totale. Il n'en subsiste que des traces atrophiées dans la région tout à fait postérieure du cordon génital de l'un des embryons.

Mais les deux castrats portent des restes mülleriens importants, des tronçons de cornes utérines, et dans le cordon génital des vestiges vaginaux dont la section est irrégulière (fig. 41 *B*).

La prostate est très nettement réduite; dans un cas, il n'y a pratiquement que deux bourgeons correspondant à la prostate craniale; dans l'autre, les trois lobes prostatiques sont présents, mais peu développés (fig. 41 *C*).

Les organes génitaux externes sont anormaux, le repli balano-préputial n'entourant pas l'urètre comme chez le mâle normal; ils sont hypospades et tendent vers un aspect féminin. Cette disposition résulte sans doute d'un défaut de croissance de la lame balano-préputiale.

Castration à 21 jours : 8 cas (entre 20 j. 18 h. et 21 jours). — Dans 5 embryons, les canaux de Wolff ont complètement régressé, parfois autant que dans une femelle normale, parfois en laissant çà et là quelques traînées cellulaires atrophiées, ou même, dans un cas, un tronçon de canal (B47 A). Mais on trouve des dérivés mülleriens bien développés et qui constituent des organes dont la conformation est comparable à celle des mêmes parties de la femelle. Les oviductes sont rarement conservés; leur partie supérieure est généralement enlevée avec le mésonéphros (on la trouve dans les pièces opératoires); en outre, nous ignorons si tout le tissu müllérien laissé en place continue à se développer : la différenciation sexuelle du tractus a déjà commencé à 21 jours. En tous cas, on peut trouver un tronçon important de l'oviducte dans les mâles castrés. Les cornes utérines souvent incomplètes dans leur partie

antérieure, parfois tronçonnées, peuvent avoir une disposition très comparable à celle de la femelle et se raccorder normalement à un vagin müllérien qui, en coupe, est tout à fait comparable à celui de la femelle (p. ex. : B47 A, B52 A, B58 A, B59 A, cf. fig. 36). Le vagin du mâle castré s'étend sur une hauteur plus faible que dans la femelle; le cordon génital est plus court. Dans l'embryon mâle normal, la vésicule séminale est moins haute que le vagin (cf. fig. 8 et 13) ; il en est de même du cordon génital; cette différence est probablement déjà déterminée dans l'embryon de 21 jours et persiste ensuite.

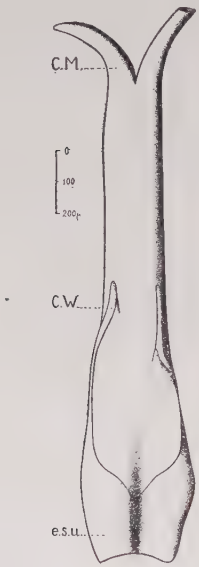


FIG. 36.

Mâle castré à 20 j. 20 h. et sacrifié à 26 j. 20 h. (B59 A).

Reconstruction légèrement schématisée du vagin müllérien et de la partie inférieure des cornes utérines (comparer avec les figures 8 et 13, en notant que ces dernières se rapportent à des stades plus âgés).

C. M., canal de Müller.

C. W., canal de Wolff.

e. s. u., épithélium issu du sinus urogénital.

Nous avons pu comparer les formations müllériennes du mâle castré à celles de la femelle, en examinant trois fœtus de la même portée : un mâle et une femelle castrés à 20 j. 20 h. et sacrifiés à 26 j. 20 h., et une femelle témoin; les trois fœtus étaient sensiblement de la même taille 75-75-78 mm. (fig. 37).

On relève par exemple les chiffres suivants :

	♂ castré	♀ castrée	♀ témoin
Hauteur du cordon génital..	1,75 mm.	2,75 mm.	3 mm.
Diamètre utérin	50 × 60 μ.	50 × 75 μ.	80 × 90 μ.
Diamètre vaginal	205 × 115 μ.	170 × 110 μ.	300 × 210 μ.

Le diamètre des divers dérivés müllériens est comparable dans les deux castrats; mais le cordon génital, et par conséquent le vagin müllérien, est plus long dans la femelle.

Dans trois autres embryons, il subsiste dans le cordon génital, en plus

des dérivés müllériens, une partie des canaux de Wolff; les deux sortes de canaux confluent en une cavité unique dont les parois latérales sont

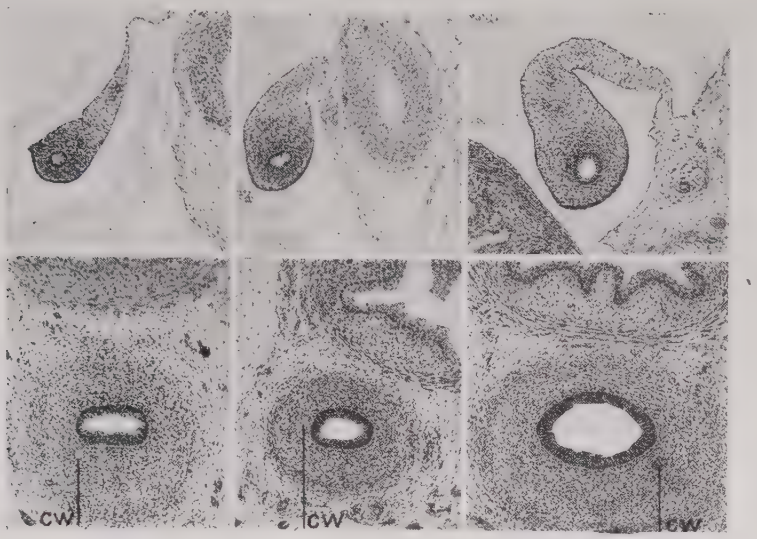


FIG. 37. — Coupes à travers trois embryons de la même portée (B59) âgés de 26 j. 20 h. et montrant la corne utérine en haut, le vagin müllérien en bas. La gonadectomie du mâle castré (à gauche) et de la femelle castrée (au milieu) a eu lieu à 20 j. 20 h.
C. W., reste des canaux de Wolff (cf. fig. 13). (× 57.)

wolffiennes et les parois médianes müllériennes (fig. 39). L'ensemble rappelle la structure de certaines femelles faiblement intersexuées sous

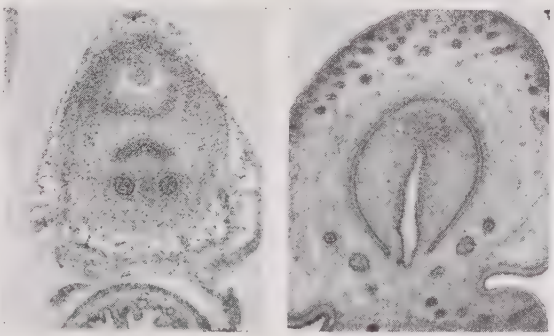


FIG. 38.
Le même mâle castré que sur la figure 37.
A. Région prostatique réduite à deux bourgeons; entre ces bourgeons et le sinus uro-génital, le cordon vaginal sinusaire (v. fig. 13).
B. Organes génitaux externes (comparer avec les fig. 41 *H* et 47 *C*).

l'action de la prégnèninolone. Dans l'un de ces embryons les parties wolffiennes sont plus importantes que les müllériennes, alors que son frère de la même portée possède seulement un vagin müllérien.

Comment expliquer la variabilité de ces résultats ? L'opération est effectuée sur des embryons dont la différenciation sexuelle est en cours, elle est peut-être un peu plus avancée dans certains. Nous avons fait plusieurs fois des expériences successives sur une même Lapine : les embryons nous ont paru plus gros, et plus faciles à opérer, dans ces grossesses réitérées, que chez les primipares. C'est dans de tels fœtus qu'ont surtout persisté les restes wolffiens; il se peut que leur développement ait été un peu hâté et que certaines parties des canaux de Wolff aient déjà été stabilisées. Mais cette hypothèse devra être vérifiée.

La prostate des castrats est réduite aux deux bourgeons de la prostate craniale, le lobe prostatique qui se différencie le premier dans l'em-

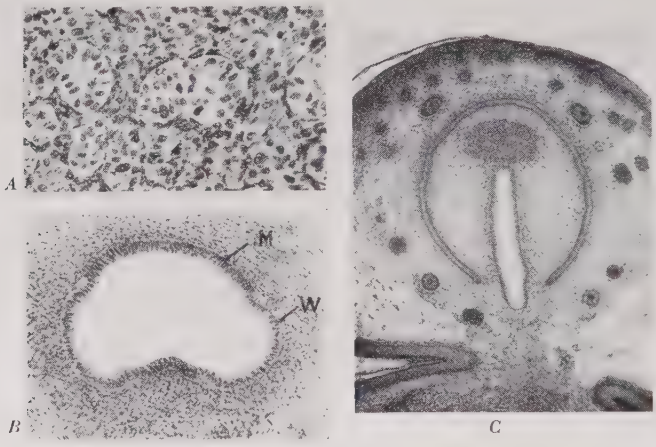


Fig. 39. — Mâle castré à 21 j. (B45 F).

A. Section du testicule prélevé lors de la castration ; remarquer le développement de l'interstitielle entre les tubes. — *B*. Dans le cordon génital subsistent des restes wolffiens *(W.)* et müllériens *(M.)* confluents (× 70). — *C*. Section à travers les organes génitaux externes (comparer avec la fig. 47 *C*) (× 35).

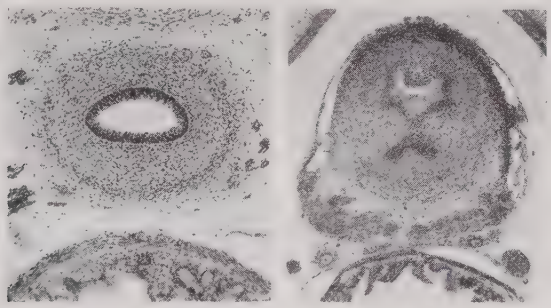
bryon mâle. Ces bourgeons, restés simples, remontent à côté de la partie inférieure du vagin (fig. 38). Dans un cas (B58 A), cependant, il existe également deux bourgeons de la prostate caudale.

Les organes génitaux externes de tous ces embryons sont identiques : dans les coupes, la lame balano-préputiale n'entoure pas plus l'urètre que dans une femelle (fig. 38 et 39). Ces organes prennent ainsi un aspect féminin.

Castration à 20 jours : 3 cas (entre 19 j. 19 h. et 20 j.). — Dans les trois cas, les canaux de Wolff ont disparu et les organes müllériens se

sont édifiés; mais le vagin müllérien, comme dans les mâles castrés à 21 jours, est plus court que celui d'une femelle. La prostate est représentée par les courts bourgeons de la prostate craniale, et les organes génitaux externes ont le type castrat.

Castration à 19 jours : 2 cas (18 j. 19 h. et 19 j. 5 h.). — Les canaux de Wolff ont totalement régressé et les organes müllériens se sont développés. Dans l'un des embryons, il manque la plus grande partie des oviductes et des utérus : la castration totale de ces petits embryons (26 mm.) est plus délicate parce que la glande génitale a une longueur relativement plus grande que dans les stades ultérieurs, et qu'elle est portée par le bord interne du mésonéphros.



A *B*

FIG. 40. — Mâle castré à 19 j. 5 h. (B80 B). — *A*. Section à travers le vagin müllérien. (× 57.) — *B*. Niveau du raccord du cordon vaginal sinusaire et du sinus uro-génital (comparer avec le niveau 4 de la fig. 13). Noter l'absence de tout bourgeon prostatique (même grossissement que les fig. 35, 38 et 48). (× 27.)

L'un des deux castrats possède un vagin müllérien aussi long que celui d'une femelle (B80 A).

Les bourgeons prostatiques sont complètement absents dans les deux cas (fig. 40), et les organes génitaux externes ont le facies féminin caractéristique des mâles castrés jeunes.

Ainsi, en castrant l'embryon mâle avant le début de la différenciation sexuelle somatique, on empêche l'apparition des caractéristiques masculines du tractus génital et le castrat prend les caractères somatiques féminins. *Pour empêcher complètement toute évolution prostatique, il faut supprimer les glandes génitales avant le moment où apparaissent morphologiquement les premiers bourgeons*; d'autre part, lorsqu'on castre l'embryon qui ne porte encore que des ébauches prostatiques (à 23 j.), celles-ci continuent à se développer.

3. — CASTRATION DE L'EMBRYON FEMELLE

Nous avons ovariectomisé des embryons dont l'âge a varié entre 23 j. 20 h. et 20 j. 16 h.

TABLEAU V. — **Embryons femelles castrés.**

N°	Date castrat.	Date sacrif.	Taille mm.	Oviducte	Utérus	Vagin
B66 C	23 j. 20 h.	29 j.	90	Parties inf.	++	++
B26 A	23 j. 4 h.	28 j.	75	G. présent.	++	++
B26 B	23 j. 4 h.	Mort.	72	—	++	++
B48 A	23 j. 3 h.	28 j.	85	G. tronçons.	++	++
B45 A	23 j.	28 j. 3 h	70	G. part. inf.	++	++
B45 B	23 j.	28 j. 3 h.	85	D. présent.	++	++
B59 B	20 j. 20 h.	26 j. 20 h.	75	—	+	+
B57 A	20 j. 18 h.	27 j. 14 h.	70	—	—	+
B70 B	20 j. 19 h.	27 j. 15 h.	82	—	+	+
B63 G	20 j. 16 h.	27 j. 16 h.	80	D. présent.	+	+

Castration à 23 jours : 5 cas (entre 23 j. et 23 j. 4 h.) (v. fig. 32). — A cet âge, la femelle porte encore des canaux de Wolff continus, bien qu'un peu moins développés que dans le mâle. Après la castration, la femelle se différencie comme une femelle normale (il en a été de même pour un embryon castré à 23 j. 20 h.).

Les canaux de Wolff ont régressé et les organes müllériens se sont développés.

Les oviductes sont fréquemment absents; un tronçon en a été enlevé avec le mésonéphros au moment de l'opération; mais il n'est pas possible d'affirmer que tout le tissu müllérien laissé à l'embryon a continué à se développer. Cependant, les oviductes sont parfois présents; on est donc assuré qu'ils peuvent évoluer, au moins dans certains cas, en l'absence des ovaires.

Les cornes utérines sont bien différenciées et largement ouvertes, alors qu'à 23 jours les portions tubaire ou utérine du conduit müllérien ne se distinguent pas encore.

La vagin müllérien a un aspect normal, de même que les organes génitaux externes.

En comparant chaque femelle ovariectomisée avec l'une de ses sœurs normales, de la même taille autant que possible, nous n'avons pu noter

aucune différence. Peut-être une étude biométrique précise permettrait-elle de déceler de légères variations ; il est certain que ces variations ne pourraient être que tout à fait minimes.

Certaines femelles castrées sont de petite taille : B26 A n'a que 75 mm. et B45 A seulement 70 mm. à 28 jours, ce qui correspond à peine à la longueur d'un embryon normal de 26 jours.

Cependant, les organes müllériens de ces castrats ont des dimensions sensiblement normales. Voici quelques mensurations.

	Utérus	Vagin (niveaux espacés de 250 μ)	
B45 A (70 mm.), castr.	100 × 130 μ.	300 × 330 μ.	360 × 410 μ.
B26 A (75 mm.), castr.	95 × 135 μ.	260 × 320 μ.	320 × 390 μ.
B26 C (85 mm.), tém.	100 × 125 μ.	275 × 360 μ.	350 × 400 μ.
B48 A (85 mm.), castr.	100 × 110 μ.	190 × 450 μ.	195 × 490 μ.
B48 D (85 mm.), tém.	70 × 150 μ.	180 × 420 μ.	230 × 420 μ.

Ajoutons que le vagin müllérien d'une femelle normale de 26 jours (75 mm.) a une section de 90 × 170 μ à un niveau comparable.

Nous avons déjà signalé que, de deux sœurs de taille inégale et pourvues de leurs ovaires, la plus petite a des voies génitales très légèrement plus réduites (v. II[e] partie). Il existe une telle différence entre B26 A et B26 C qui sont des sœurs de la même portée.

On peut donc penser, à la suite de ces observations, que l'ablation des ovaires au stade de 23 j. ne détermine pas de réduction sensible du développement de l'utérus et du vagin müllérien, et n'entrave pas la régression du canal de Wolff. La castration ne supprime pas non plus la capacité des canaux de Müller de présenter, par rapport à la longueur corporelle, un taux de croissance plus élevé que normalement dans un embryon dont la croissance générale est retardée (A. Jost, 1946 *c*).

Castration à 21 jours : 4 cas (entre 20 j. 16 h. et 20 j. 20 h.). — Les femelles castrées à ce stade ont acquis une structure féminine. Les canaux de Wolff ont totalement régressé et les voies müllériennes sont différenciées. Les oviductes manquent en général parce qu'ils ont été enlevés avec le mésonéphros. Les cornes utérines manquaient également dans une femelle (B57 A) qui était le siège d'une double éventration et présentait une intense réaction leucocytaire et macrophagique ; la disparition des utérus est peut-être liée à ces phénomènes.

Les cornes utérines et le vagin se présentent exactement comme dans une femelle normale ; mais ils sont plus grêles, leur diamètre est sensiblement réduit (fig. 37). Les chiffres suivants sont relatifs à deux sœurs :

	Utérus	Vagin (deux niveaux espacés de 250 μ)	
B59 B (75 mm.), castr.	50 × 75 μ	70 × 125 μ	90 × 130 μ
B59 C (78 mm.), tém.	80 × 90 μ	140 × 235 μ	160 × 245 μ

Les organes génitaux externes ont en coupe une structure nettement féminine, les rapports de l'urètre et du repli balano-préputial sont les mêmes que dans une femelle normale; il faudrait faire des reconstructions exactes pour préciser si la lame balano-préputiale a les mêmes dimensions. Les organes génitaux externes des castrats des deux sexes ne montrent aucune différence.

La castration à 21 jours n'empêche donc pas la femelle d'acquérir une structure féminine typique (régression des canaux de Wolff, développement des canaux de Müller), mais les organes mülleriens de castrats sont moins volumineux que ceux des femelles normales. Il se peut que l'ovaire favorise leur développement à un stade précoce; ce point demande encore à être démontré plus nettement, par exemple à l'aide de greffes.

4. — CONCLUSIONS ET INTERPRÉTATION

En résumé, à la suite d'une castration suffisamment précoce, l'embryon mâle subit une véritable inversion de sa différenciation sexuelle et son tractus génital prend les caractéristiques somatiques féminines : les canaux de Wolff ont complètement régressé, les voies müllériennes se sont différenciées, le développement prostatique est supprimé et les organes génitaux externes féminisés. La femelle ovariectomisée acquiert les caractères de son sexe, mais ses organes mülleriens sont moins volumineux que normalement. Utérus et vagin présentent un développement assez comparable dans les castrats des deux sexes.

Pour interpréter ces résultats, nous avons supposé que l'apparition des glandes prostatiques et la structure masculine des organes génitaux externes sont conditionnés par la sécrétion du testicule embryonnaire, et que les deux sortes de gonoductes n'ont pas les mêmes potentialités : les canaux de Wolff régressent, comme le corps de Wolff, s'ils ne sont pas maintenus et stabilisés par le testicule embryonnaire; les canaux de Müller, au contraire, persistent et évoluent quel que soit le sexe génétique de l'embryon, s'ils ne sont pas inhibés par ce testicule (A. JOST, 1947 *a*).

On peut naturellement se demander si cette différence entre les deux sortes de gonoductes ne relève pas de causes plus générales. La persistance des canaux de Müller des femelles castrées est-elle due à une action précoce des ovaires s'exerçant avant le moment de la castration ? Pour répondre à cette question, il faudra ovariectomiser des embryons plus jeunes. On doit cependant remarquer que les canaux de Müller persistent dans les mâles castrés, ce qui donne bien à penser qu'une stimulation ovarienne n'est pas indispensable pour assurer l'évolution des voies femelles.

Mais d'autres sécrétions expliquent peut-être la persistance des voies müllériennes : on songe à la folliculine maternelle ou à l'activité des surrénales fœtales. Pourquoi la folliculine maternelle, si elle agit sur les voies fœtales, n'en assure-t-elle pas un développement aussi complet lorsque l'ovariectomie est pratiquée à 21 jours plutôt qu'à 23 jours ? En ce qui concerne les surrénales fœtales, on n'a pas de raison jusqu'à présent de penser qu'elles puissent agir plus particulièrement sur les canaux de Müller, ce qui correspondrait à une activité gynogène : chez les jeunes Rats, par exemple, la surrénale est douée d'une légère activité androgène (Howard, 1939 ; Burrill et Greene, 1940).

Rappelons enfin que Moore et Price (1942) ont constaté, en greffant le tractus génital d'embryons de Rats sur des Rats impubères castrés ou non, que le canal de Müller se développait généralement dans ces conditions, alors que le canal de Wolff régressait, même si le greffon provenait d'un mâle.

II. — *LES EFFETS DE LA CASTRATION DE L'EMBRYON MALE SONT DUS A UN DÉFICIT HUMORAL*

L'interprétation que nous venons de donner des résultats de la castration de l'embryon mâle fait appel à la sécrétion de la glande testiculaire. Il était nécessaire de montrer que l'ablation des testicules entraîne un déficit humoral et que les modifications relevées dans les castrats ne sont pas dues au traumatisme opératoire ou à des causes non spécifiques.

Rappelons tout d'abord l'aspect cytologique des cellules interstitielles qui se présentent comme des cellules glandulaires fonctionnelles. Ce sont ces images qui ont conduit Bouin et Ancel (1903) à admettre l'existence de la sécrétion interne du testicule embryonnaire.

A cet argument morphologique, nous ajouterons des faits expérimentaux : la castration unilatérale du mâle, les greffes testiculaires sur la femelle et l'action des androgènes synthétiques sur le mâle castré.

1. — CASTRATION UNILATÉRALE

Nous avons castré unilatéralement des embryons mâles âgés de 23 jours ou moins.

Opération à 23 jours : 2 cas (23 j. 5 h. et 23 j. 1 h.). — La castration totale à ce stade a pour conséquence essentielle la régression des

canaux déférents et des ampoules déférentielles. Dans les deux embryons qui n'ont gardé que leur testicule droit, ces dérivés wolffiens sont présents du côté gauche; ils auraient disparu si la castration avait été totale, on est donc en droit de penser que les conséquences de la castration ne sont pas dues au traumatisme, puisque le côté traumatisé a été préservé de l'atrophie par le testicule laissé en place du côté opposé.

Il est difficile de dire si tout le tissu wolffien laissé à l'embryon au moment de la castration unilatérale a continué à se développer, car nous ne pouvons apprécier exactement sur quelle hauteur le canal de Wolff a pu être enlevé avec la gonade. Il est possible que la partie la plus antérieure du canal ait régressé : on note en effet, dans l'un des deux embryons, que le diamètre de la région antérieure du déférent gauche est plus réduit que du côté opposé. Dans l'autre embryon, la partie la plus antérieure du déférent probablement respectée, lors de l'opération, semble bien avoir régressé. La sécrétion du testicule unique paraît donc agir plus facilement sur les portions du canal opposé situées dans le cordon génital ou peu au-dessus.

Cependant, dans un autre mâle (B64 B), nous avons supprimé le testicule droit et la moitié environ du testicule gauche, pour voir si un demi-testicule suffit pour faire évoluer les canaux de Wolff. Du côté gauche, où se trouve le reliquat testiculaire, le canal de Wolff a régressé jusqu'au sommet de l'ampoule déférentielle; du côté droit, on trouve une partie du déférent, la queue de l'épididyme et l'ampoule déférentielle. Le reliquat testiculaire a donc agi plus facilement sur le côté opposé; peut-être une telle observation s'explique-t-elle par des perturbations vasculaires.

Opérations à 22 jours : 1 cas (B63 B, opéré à 22 j. 3 h.; sacrifié à 28 j.; 75 mm.). — Le cas de cet embryon est particulièrement intéressant parce que son frère de la même portée a subi une gonadectomie totale. Dans ce dernier, les canaux de Wolff ont régressé, les canaux de Müller ont laissé des vestiges importants utérins et vaginaux, la prostate est réduite et les organes génitaux externes sont hypospades (fig. 41).

L'embryon castré unilatéralement possède toutes ses caractéristiques somatiques masculines. Du côté castré, on note seulement l'absence d'un court tronçon de l'ampoule déférentielle; en outre, à certains niveaux,

FIG. 41. — Deux frères de la même portée opérés à 22 j. 3 h.

A gauche, castration totale : A. Corne utérine (× 57). — *B.* Reste vaginal (× 57). — *C.* Prostate (× 27). — *D.* Organes génitaux externes hypospades (× 27).

A droite, castration unilatérale : E. Les deux canaux déférents (*C* indique le côté castré) (× 27). — *F.* La vésicule séminale avec le raccord des ampoules déférentielles (× 42). — *G.* La prostate (× 27). — *H.* Les organes génitaux externes masculins (× 27).

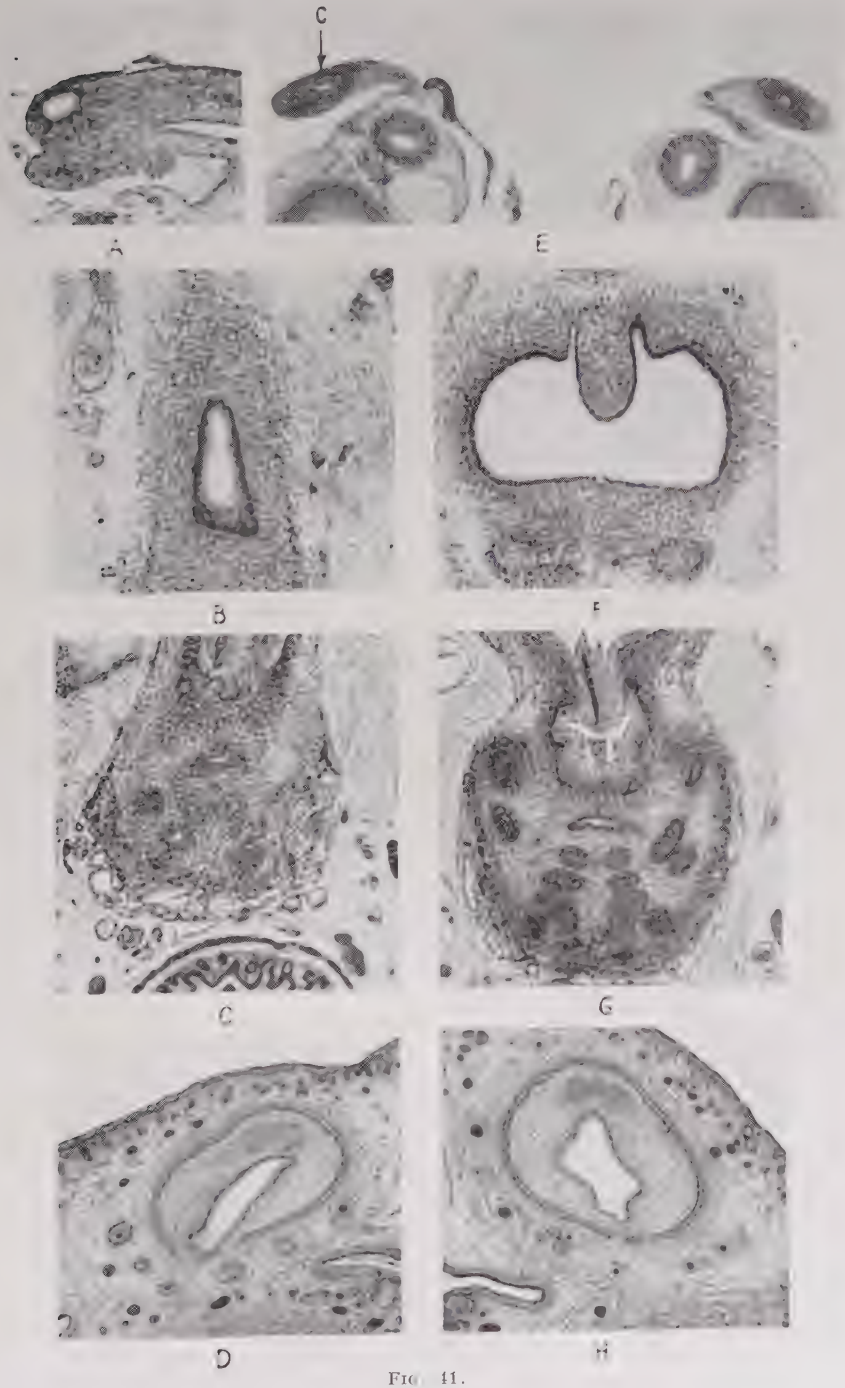


FIG. 11.

par exemple dans la queue de l'épididyme, le canal de Wolff a une section un peu plus faible que du côté intact.

Là encore, le testicule droit a peut-être agi un peu moins intensément sur le côté gauche, mais sa sécrétion a assuré l'évolution masculine du côté opéré comme du côté intact. De plus, la prostate et les organes génitaux externes sont normaux.

Opération de 19 à 21 jours. — Nous avons étudié cinq cas.

Dans le premier cas (B81 F, opéré à 19 j. 5 h.; sacrifié à 27 j. 6 h.), le canal de Wolff gauche (côté castré) est complet en dessous de la queue de l'épididyme, et sensiblement aussi bien développé que le canal droit. Mais les voies génitales de cet embryon diffèrent de celles d'un mâle normal parce qu'il subsiste un tronçon de corne utérine à gauche, et des restes mülleriens très réduits dans le cordon génital, l'inhibition des dérivés mülleriens n'est pas absolument totale.

Le second (B73 A, opéré à 19 j. 16 h.; sacrifié à 27 j. 16 h.; 85 mm.) possède un tractus génital nettement masculin; mais, du côté gauche castré, toute la partie antérieure du canal déférent manque, l'ampoule déférentielle présente un diamètre plus faible, et la moitié de la vésicule séminale est un peu plus petite (fig. 42 *A*).

Le frère du précédent (B73 B; 70 mm.) possède des voies génitales mâles comparables; mais en outre, entre les ampoules déférentielles, il porte des tronçons mülleriens non fusionnés et presque égaux des deux côtés (fig. 42 *B*).

Or, les testicules de ces deux frères sont inégaux, le second est moins bien venu que le premier (section de 0,8 × 1 mm., au lieu de 1,15×1,20 mm., la longueur des deux glandes étant comparable, 3 mm.).

Un quatrième embryon (B59 G, opéré à 20 j. 20 h.; sacrifié à 27 j. 1 h.) possède des voies wolffiennes complètes du côté droit intact, accompagnées par endroits de quelques minuscules vestiges mülleriens, et une vésicule séminale dont la forme montre nettement qu'elle dérive des deux canaux de Wolff; du côté gauche castré, il n'y a ni déférent, ni ampoule déférentielle, à l'exception de quelques traces, mais il persiste la partie inférieure de la corne utérine qui pénètre dans le cordon génital; là, à côté de l'ampoule déférentielle droite, on trouve deux segments mülleriens non fusionnés (fig. 43). Le testicule de cet embryon a exercé une action encore plus nettement unilatérale que dans les cas précédents; il est encore moins bien développé (1).

Dans tous ces embryons, les organes génitaux externes ont la structure masculine typique et la prostate est bien développée (un peu moins dans le dernier cas).

(1) Nous ignorons encore pourquoi les gonades de ces embryons ont présenté de telles variations.

Dans un autre embryon (B68 A, opéré à 20 j. 21 h.), le testicule laissé en place a été complètement détruit par une invasion de macro-

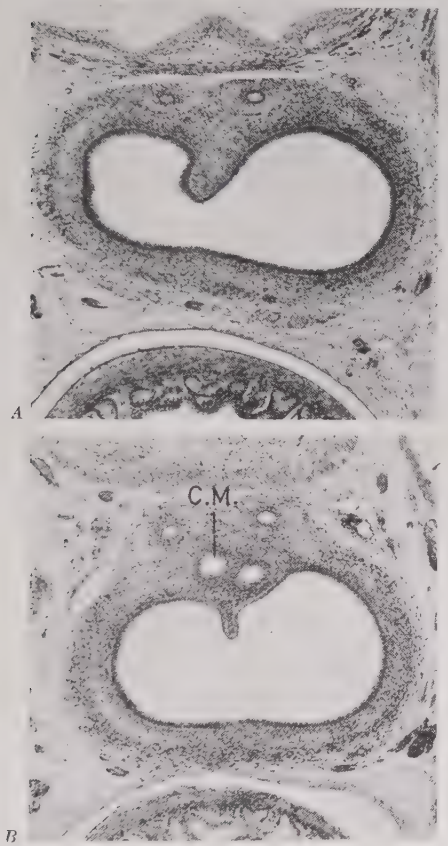


Fig. 42.

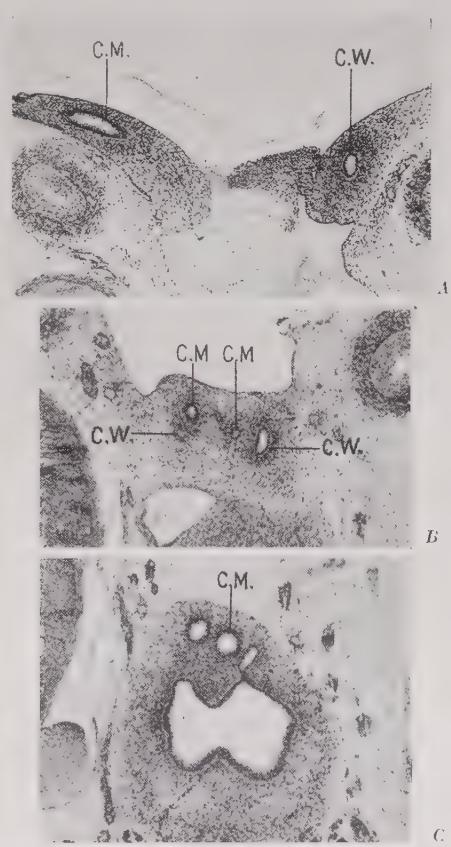


Fig 43.

Fig. 42. — Deux frères castrés unilatéralement à 19 j. 16 h.
Le testicule gauche a été enlevé.

A. Les ampoules déférentielles et la vésicule séminale dissymétrique de B73 A. — *B*. La vésicule séminale, les ampoules déférentielles et les tronçons mülleriens *(C. M.)* de son frère B73 B (× 42).

Fig. 43. — Mâle castré unilatéralement à 20 j. 20 h. (B59 G).
Le testicule gauche a été enlevé.

A. Niveau antérieur montrant la corne utérine *(C. M.)* du côté castré, et le canal déférent *(C. W.)* du côté intact. — *B*. Au sommet du cordon génital, coupe presque unique montrant les quatre canaux. — *C*. Raccord de l'ampoule déférentielle droite avec la vésicule séminale et la partie inférieure des deux conduits mülleriens (× 42).

phages; le minuscule moignon qui subsiste n'a plus de structure histologique reconnaissable. Le tractus génital est identique à celui de certains mâles castrés à cet âge.

Enfin, nous rapporterons le cas d'un mâle incomplètement castré à 19 j. 6 h. (B79 A, sacrifié à 28 j.; 72 mm.). Le reliquat testiculaire est bien développé, mais il n'a pas régénéré un testicule normal. La partie supérieure des gonoductes est absente des deux côtés. A gauche, où se trouve le reliquat testiculaire, il existe la queue de l'épididyme et le déférent qui se prolonge par un bulbe wolffien. La vésicule séminale ne s'est pas constituée, les canaux de Wolff n'ont pas fusionné. A droite, la partie postérieure de la corne utérine pénètre dans le cordon génital et édifie un vagin müllérien avec l'extrémité du canal de Müller gauche. De ce côté, le bulbe wolffien est peu développé. La prostate est un peu plus fournie que celle d'un mâle castré à 21 jours, elle a donc subi une certaine stimulation; les organes génitaux externes sont ceux d'un castrat. Le reliquat testiculaire a exercé une activité faible et plus ou moins unilatérale; il ne semble pas y avoir eu d' « hypertrophie sécrétoire compensatrice ».

Remarques au sujet de ces observations :

1° La conclusion qui nous intéressait en premier lieu, au cours de ce travail, est qu'*un seul testicule assure le développement de la prostate et des organes génitaux externes, et peut conditionner la persistance et l'évolution du canal de Wolff du côté opéré.* La comparaison de deux frères opérés à 22 jours, dont l'un est privé de ses deux testicules, alors que l'autre en a gardé un, est particulièrement suggestive à cet égard. La régression des canaux de Wolff, à la suite de la castration, n'est pas liée inéluctablement à l'opération et au traumatisme qu'elle comporte. Le seul testicule présent ne peut préserver le canal de Wolff du côté opéré que par une sécrétion (comparer fig. 34 et 41 *E*).

2° En général, l'action du testicule unique, intense le long du mésogénital situé du même côté et dans le cordon génital, décroît en remontant dans le méso du côté opposé; ce parcours, jalonne sans doute le chemin suivi par la sécrétion testiculaire et s'explique peut-être par la disposition de la vascularisation. Cependant, dans un cas, où seul un demi-testicule restait à l'embryon, l'action a été plus intense du côté opposé.

3° Lorsque l'embryon subit la castration unilatérale à un stade jeune, des restes müllériens persistent fréquemment; ils nous ont paru d'autant moins inhibés que le testicule est moins bien développé. Dans les embryons opérés plus âgés, les canaux de Müller ont déjà subi l'action inhibitrice des deux testicules au moment où l'un d'eux est supprimé, et sont probablement inhibés plus facilement ensuite par le testicule unique.

Par suite de l'action relativement localisée ou unilatérale de la sécré-

tion testiculaire, les restes mülleriens peuvent être beaucoup plus développés du côté agonadique. Une telle dissymétrie des gonoductes évoque la structure de certains intersexués spontanés décrits dans la littérature et qui possèdent un testicule avec ses voies mâles d'un côté, et un ovaire avec les conduits femelles de l'autre côté; la présence de l'ovaire favorise peut-être la dissymétrie dans ces cas. Rappelons seulement les observations de Danforth (1927), Fekete (1937) sur la Souris, Jaffe et Papanicolaou (1927) sur le Cobaye, etc. Dans d'autres intersexués naturels, la dissymétrie n'est pas aussi accusée; nous en citerons, plus loin, un exemple décrit par Burrill, Greene et Ivy (1941).

4° Certains embryons portent des tronçons mülleriens, à côté d'organes wolffiens bien différenciés. On peut supposer qu'il existe des seuils quantitatifs différentiels dans l'action de la sécrétion testiculaire : il en faut probablement davantage pour inhiber complètement les canaux de Müller que pour assurer la persistance des canaux de Wolff. Ce point important devra être étudié en détail, ce qui sera facile le jour où l'on possédera pure la substance sécrétée par le testicule embryonnaire.

Cette remarque permet une interprétation assez simple de la persistance anormale de dérivés mülleriens parfois constatée chez l'Homme; il se peut que, dans ces cas, le testicule embryonnaire ait souffert d'une légère déficience; si les faits observés chez le Lapin sont applicables au genre humain, le tractus génital d'un homme présentant une agénésie totale des testicules devrait avoir un aspect féminin et le sexe génétique n'être plus reconnaissable.

Nous signalerons enfin deux observations faites sur la Souris et rapportées très succinctement par A. Raynaud et M. Frilley (1946) : les testicules d'un embryon mâle du 15e jour sont irradiés par les rayons X à travers la paroi utérine ; les gonoductes droits sont détruits, mais il persiste à gauche le canal de Wolff et un court segment bien développé du canal de Müller. Les auteurs ne donnent pas de renseignement précis sur la structure histologique des testicules et ne proposent pas d'interprétation de cette observation. On peut supposer que les gonades de ce mâle ont produit suffisamment de substance morphogène pour assurer le développement de la prostate et des organes génitaux externes, et pour maintenir le canal de Wolff, mais pas assez pour inhiber le canal de Müller. Dans le second cas, comparable au précédent, le testicule droit a été irradié : il subsiste le tiers inférieur du canal de Müller droit et, à ce niveau, le canal de Wolff et la vésicule séminale correspondante sont atrophiés.

2. — EXPÉRIENCES DE GREFFES ET DE PARABIOSE

Avant de tenter la castration de l'embryon, nous avions réalisé des parabioses fœtales au stade de 22 ou 23 jours, dans l'espoir de réaliser

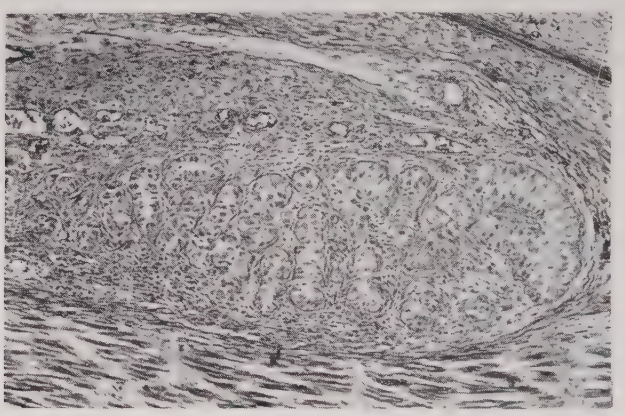


FIG. 44. — Greffe testiculaire réalisée sous la peau de la cuisse d'une femelle de 23 j. 5 h. et prélevée à 28 j. 5 h. Ce greffon n'a eu aucune action sur le tractus de la femelle.

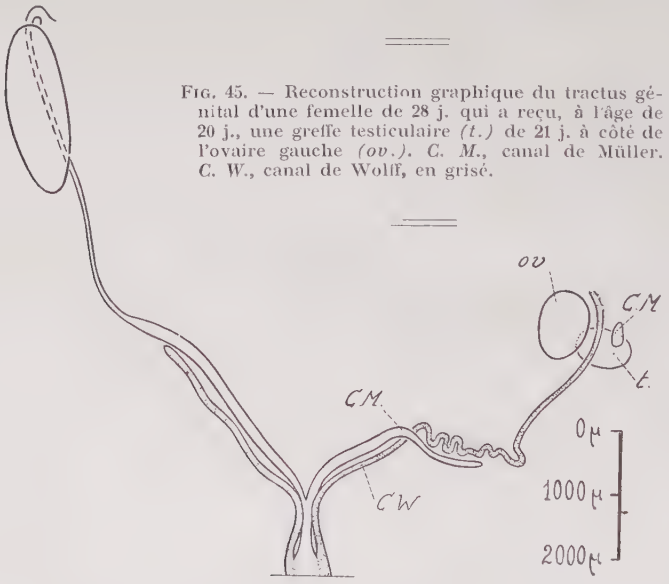


FIG. 45. — Reconstruction graphique du tractus génital d'une femelle de 28 j. qui a reçu, à l'âge de 20 j., une greffe testiculaire *(t.)* de 21 j. à côté de l'ovaire gauche *(ov.)*. *C. M.*, canal de Müller. *C. W.*, canal de Wolff, en grisé.

des free-martins (A. JOST, 1946 *b*). On unit deux embryons au niveau de la cuisse, après avoir enlevé un lambeau de peau et incisé les masses musculaires. On peut faire une fenêtre dans l'utérus entre deux nida-

tions ou, de préférence, unir bord à bord par leur ouverture deux chambres ovulaires éloignées.

A la fin de l'expérience, lorsque l'opération est réussie, il s'est établi

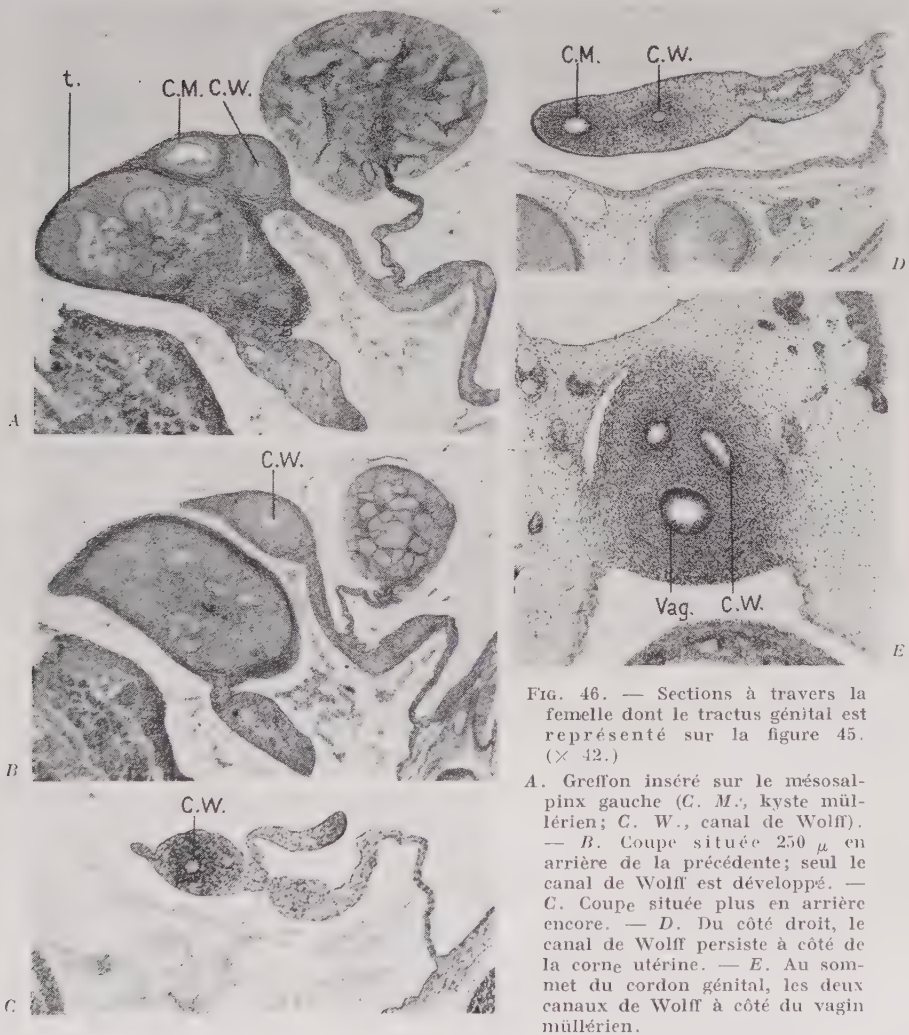


FIG. 46. — Sections à travers la femelle dont le tractus génital est représenté sur la figure 45. (× 42.)

A. Greffon inséré sur le mésosalpinx gauche (*C. M.*, kyste müllérien; *C. W.*, canal de Wolff). — *B*. Coupe située 250 μ en arrière de la précédente; seul le canal de Wolff est développé. — *C*. Coupe située plus en arrière encore. — *D*. Du côté droit, le canal de Wolff persiste à côté de la corne utérine. — *E*. Au sommet du cordon génital, les deux canaux de Wolff à côté du vagin müllérien.

(Les coupes *A* et *B* sont colorées au Maliory, les autres à l'hémalun-éosine.)

des connexions vasculaires entre les embryons; on le vérifie en suivant le trajet des vaisseaux dans les coupes histologiques sériées, ou bien, nous l'avons fait dans un cas trois jours après l'opération, en injectant de la fluorescéine dans l'un des fœtus et en la voyant passer dans

l'autre, sous éclairage à l'ultra-violet; 9 couples vivants vers 28 jours ont été obtenus : 4 ♂♂ + 4 ♂♀ + 1 ♀♀.

Tous les ♂♀ avaient été opérés à 23 jours. On ne constate aucune action sensible de l'un des sexes sur l'autre.

Dans d'autres expériences, des gonades de 23 jours sont greffées sur des embryons du même âge. Dans un premier essai, un mâle portait deux ovaires et une femelle un testicule, transplantés sous la peau de la cuisse (fig. 44). Les gonades sont bien vascularisées, mais moins bien développées que lorsqu'elles sont *in situ*, surtout les ovaires. On ne note pas d'action des greffons sur l'hôte.

Enfin, d'autres greffes ont été faites en introduisant des testicules dans la cavité générale de femelles. Neuf femelles ont survécu à l'opération. Dans 4 cas, les greffons n'ont pas repris.

Trois femelles ont reçu à 23 jours des testicules prélevés sur des mâles du même âge :

B62 A. — Le greffon testiculaire et l'ovaire gauche de cette femelle ont contracté, l'un à côté de l'autre, des adhérences avec une anse intestinale. L'ovaire est entouré de mésenchyme, et l'épithélium germinatif a disparu; les cordons corticaux sont séparés les uns des autres. Ces transformations s'expliquent peut-être par les adhérences. Le tractus génital n'est pas sensiblement modifié.

B41 A. — Le greffon peu développé est fixé sur le mésonéphros à côté de l'ovaire droit. L'épithélium germinatif de cet ovaire est par endroits séparé par une couche conjonctive des cordons corticaux. Les voies génitales sont normales.

B64 A. — Cette femelle porte deux greffons; l'un sur la paroi dorsale du corps à côté de l'ovaire droit, l'autre plus volumineux sur une anse intestinale. L'organe de Rosenmüller est plus développé que dans les témoins; l'oviducte droit est absent sur plus de 1 mm., en arrière de l'ovaire; le reste du tractus est normal.

Une femelle (B43 B) a été castrée à 21 jours et greffée avec un testicule pris à son frère. Le greffon est fixé sur le foie et sur une anse intestinale. Les oviductes de cette femelle sont absents, ils ont sans doute été enlevés au moment de la castration; le reste du tractus est normal.

Une femelle de 20 j. 5 h. a reçu un greffon de 21 jours. Celui-ci s'est fixé sur le mésosalpinx à côté de l'ovaire droit (fig. 46), dont la longueur est réduite à un peu plus d'un tiers par rapport à l'ovaire gauche. Du côté droit, il subsiste une petite ampoule müllérienne plus ou moins kystique à côté de l'ovaire, mais l'oviducte est absent (fig. 45) ;

le canal de Wolff est développé sur toute sa longueur; dans une région qui correspond peut-être à la queue de l'épididyme, il est contourné plusieurs fois. De l'autre côté, le canal de Müller est complet, et il subsiste la partie inférieure du canal de Wolff, à côté de la corne utérine. Dans le cordon génital, vagin müllérien et bulbes wolffiens sont confluents. La prostate est légèrement développée. Cette observation, qu'il faudra répéter, met bien en évidence l'action inhibitrice du testicule sur le canal de Müller, et son action stimulante sur les canaux de Wolff. La sécrétion testiculaire a pu agir facilement sur les gonoductes, car le greffon était inséré sur le méso qui les contient. L'action relativement localisée s'explique peut-être de cette manière.

Nous rapprocherons cette observation du cas d'intersexualité spontanée chez le Rat, bien étudié par Burrill, Greene et Ivy (1941). Ce Rat portait un ovaire à gauche et un ovotestis à droite. A gauche, on trouve les voies müllériennes accompagnées des dérivés wolffiens (épididyme, canal déférent). A droite, à côté de l'ovotestis, il manque l'oviducte, sauf un petit kyste placé sur l'épididyme, la corne utérine est présente; le canal de Wolff est bien différencié, et la prostate plus développée que dans une femelle.

Dans le cas étudié par les auteurs américains, le canal de Wolff a mieux réagi du côté uniquement féminin; mais, dans l'ensemble, les particularités du tractus génital sont très semblables à celles de notre femelle greffée.

Les greffes réalisées à 23 jours n'ont pas eu d'effet sur l'histogenèse des femelles. Cette date est peut-être trop tardive pour permettre au testicule de modifier l'organogenèse de la femelle. Les canaux de Wolff n'ont subi aucune action stabilisatrice jusque-là, et la greffe testiculaire ne peut plus les maintenir. D'autre part, le greffon est sans doute placé dans les meilleures conditions lorsqu'il est inséré sur le mésosalpinx.

3. — ACTION DES ANDROGÈNES SUR LE CASTRAT

Cinq embryons mâles ont été castrés entre 19 j. 5 h. et 20 j. 20 h., et traités par deux androgènes, la méthyltestostérone et le propionate de testostérone : après la gonadectomie et avant de recoudre la paroi abdominale de l'embryon, on introduit un cristal d'androgène à la place du testicule (1). Le traumatisme et les lésions vasculaires sont les mêmes que dans les castrats étudiés précédemment, mais on remplace les gonades fœtales par un cristal hormonal.

Quatre mâles ont été castrés à 20 j. 19 h. ou 20 j. 20 h., et ont reçu

(1) Nous remercions vivement le Pr L. Velluz et les Laboratoires Roussel qui nous ont aimablement procuré des hormones purissimes bien cristallisées.

0,5 mgr. de méthyltestostérone (2 cas), 0,5 mgr. et 0,15 mgr. de propionate de testostérone.

Un mâle castré à 19 j. 5 h. a reçu 2,7 mgr. de propionate de testo-

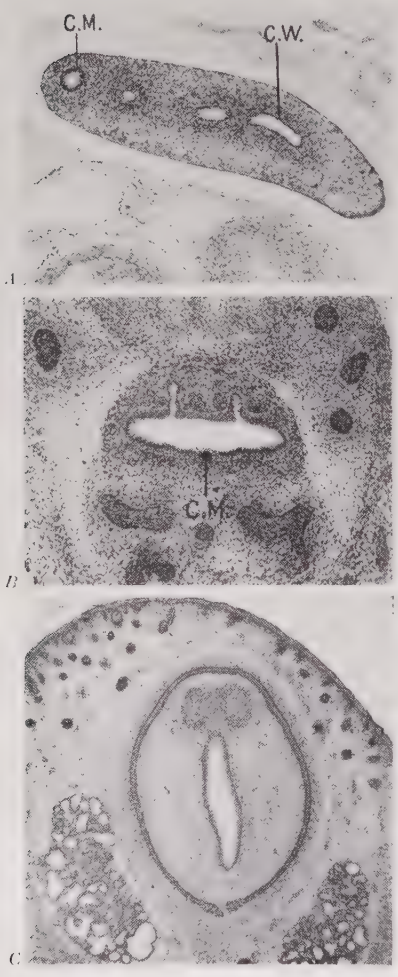


FIG. 47.

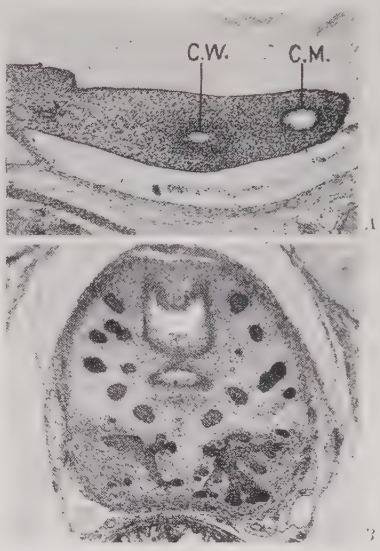


FIG. 48.

FIG. 47. — Mâle castré à 20 j. 19 h. et traité par 0,5 mgr. de méthyltestostérone (B62 F).

A. A côté du déférent *(C. W.)*, un tronçon utérin *(C. M.)*. — *B*. Partie inférieure de la vésicule séminale avec le raccord des ampoules déférentielles ; reste müllérien *(C. M.)* presque aussi réduit que dans un mâle normal (× 42). — *C*. Organes génitaux externes de type masculin (comparer avec les fig. 38 et 39) (× 27).

FIG. 48. — Mâle castré à 19 j. 5 h. et traité par 2,7 mgr. de propionate de testostérone (B52 M).

A. A côté du déférent *(C. W.)*, la corne utérine *(C. M.)*, bien développée, descend jusqu'au cordon génital (× 42). — *B*. Prostate (comparer avec la fig. 40 *B*, qui est au même grossissement) (× 27).

stérone ; malheureusement, il présentait une éventration et il est impossible de savoir si une partie de l'activité hormonale n'a pas été perdue.

La prostate et les organes génitaux externes (fig. 47) ont évolué dans le sens mâle dans tous les cas ; la prostate peut même être plus déve-

loppée que dans un mâle normal : c'est le cas, en particulier, de l'embryon opéré à 19 j. 5 h.; cet embryon n'aurait possédé aucune ébauche prostatique en l'absence de testostérone (fig. 48).

Les canaux de Wolff ont persisté et ont évolué. Un grand segment du canal déférent est présent, mais la queue de l'épididyme n'est bien indiquée que dans deux embryons. La vésicule séminale, bien différenciée dans deux embryons, est cependant moins volumineuse que dans les témoins; dans les autres fœtus, le cloisonnement longitudinal qui sépare les ampoules déférentielles de la vésicule séminale n'a pas eu lieu, ou sur une faible hauteur seulement.

Ainsi, dans certains cas, la prostate peut être plus développée que dans les témoins, alors que les canaux de Wofff ont réagi moins fortement. Une étude quantitative de l'action hormonale devra être faite sur un nombre d'embryons plus élevé, afin de pouvoir comparer avec précision les modalités de l'histogenèse masculine induites par le testicule embryonnaire ou par l'androgène synthétique. Il sera d'ailleurs assez difficile de connaître exactement le rythme d'utilisation du cristal d'hormone.

On peut cependant tirer de ces essais une conclusion qui nous intéresse hautement ici; *un cristal d'androgène peut pallier à l'absence des testicules et assurer le développement des caractéristiques somatiques masculines* : les effets de la castration de l'embryon s'expliquent donc bien par une privation humorale et non par des lésions vasculaires ou traumatiques.

Mais dans les expériences réalisées jusqu'à présent, les mâles traités différaient des mâles normaux, car l'androgène synthétique n'a pas réussi à inhiber complètement les canaux de Müller. Dans tous les embryons, il persiste au moins des tronçons des cornes utérines (fig. 47 et 48), la région vaginale est plus ou moins inhibée.

Dans le castrat qui a reçu la plus faible dose (0,15 mgr. de propionate de testostérone), il subsiste, à côté de la partie supérieure de la vésicule séminale, deux tronçons mülleriens qui, plus en arrière, sont écrasés sous l'épithélium wolffien. Dans deux autres embryons, des lames épithéliales mülleriennes sont incorporées dans la paroi de la vésicule séminale (aspect comparable à la fig. 39 *B*, mais la portion müllérienne est plus réduite).

Dans l'embryon dont la vésicule séminale est le mieux différenciée, les restes mülleriens du cordon génital sont à peine plus importants que dans un mâle normal; il y a cependant des tronçons utérins (fig. 47).

Pour mettre le pouvoir inhibiteur du propionate de testostérone sur les dérivés mülleriens à l'épreuve, nous l'avons fait agir sur des femelles castrées. Trois femelles, ovariectomisées entre 20 j. 5 h. et 20 j. 17 h., ont reçu 0,5 mgr., 1,7 mgr. et 1,9 mgr. de cet androgène.

Les canaux de Wolff et la prostate ont répondu à l'hormone mâle, moins cependant que dans les mâles castrés à 21 jours. Dans les embryons de 21 jours, l'activité des gonades fœtales s'est déjà fait sentir, ce qui n'est sans doute pas sans influencer l'action ultérieure de l'androgène. Dans les expériences que nous poursuivons, nous opérons avant le début de la différenciation sexuelle, ce qui permettra d'éliminer ce facteur.

Dans les trois femelles, les cornes utérines ont subsisté à côté du canal déférent et à côté de la queue de l'épididyme (développée dans un cas : 1,7 mgr. de propionate de testostérone).

La région vaginale est plus ou moins inhibée : dans la femelle traitée par seulement 0,5 mgr. d'androgène, le vagin persiste entre deux bulbes wolffiens. Dans l'une des deux autres femelles, le vagin est bien développé à côté de la partie antérieure, la moins dilatée, des canaux de Wolff. Plus bas, il est atrophié, étroitement comprimé par l'énorme

Fig. 49. — Contours dessinés à la chambre claire des dérivés müllériens (hachures) et wolffiens (blanc) dans le cordon génital d'une femelle castrée à 20 j. 17 h. et traitée par 1,9 mgr. de propionate de testostérone, les niveaux sont espacés de 250 μ, le premier est le plus antérieur.

organe wolffien apparu dans le cordon génital (fig. 49) ; cette disposition permet de se demander si les actions mécaniques de compression ne peuvent pas intervenir dans l'inhibition du vagin müllérien.

Dans le troisième embryon, la vésicule séminale est volumineuse et les restes müllériens du cordon génital extrêmement réduits.

L'action du propionate de testostérone sur les dérivés müllériens de l'embryon demande d'autres recherches. Ici, nous retiendrons surtout que le propionate de testostérone peut, comme le testicule embryonnaire, assurer le développement des caractères somatiques masculins de l'embryon mâle castré.

En conclusion, les faits tirés de l'étude des mâles castrés unilatéralement, et d'une femelle qui a reçu une greffe testiculaire à 20 jours, permettent de déceler, directement, l'existence de la sécrétion du testicule embryonnaire; l'administration d'un androgène synthétique supplée à l'absence testiculaire, au moins en ce qui concerne la différenciation des organes génitaux externes, de la prostate et des canaux de

Wolff. Cet ensemble de faits, venant corroborer les résultats des expériences de castration embryonnaire précoce, démontre l'existence d'une sécrétion morphogène testiculaire dans l'embryon de Lapin. Les images cytologiques permettent d'ajouter que cette sécrétion est sans doute élaborée par l'interstitielle testiculaire, comme le pensaient Bouin et Ancel dès 1903.

III. — *DISCUSSION*

1. — SUR L'EXISTENCE DES SÉCRÉTIONS GÉNITALES EMBRYONNAIRES

L'intervention de sécrétions génitales produites par les gonades, au cours de la différenciation sexuelle somatique, généralement admise, a cependant été mise en doute par certains auteurs, en particulier par C. R. Moore (1941-43-44), qui constate que la différenciation sexuelle s'achève normalement dans de jeunes Opossums castrés peu après le début de la flexion sexuelle somatique. Dans un article paru en 1944 dans l'*American Naturalist*, Moore signale certaines difficultés de la théorie humorale de l'organogenèse sexuelle. Des observations anciennes ou récentes permettent d'écarter plusieurs des objections faites par cet auteur.

Batraciens. — Les expériences de castration et de greffes, réalisées par de Beaumont (1933) sur le Triton, montrent nettement le rôle des sécrétions génitales dans la différenciation du tractus de cette espèce (v. l'Introduction). D'autre part, dans les couples parabiotiques *Ambystoma tigrinum* ♂ × *A. jeffersonianum* ♀, l'ovaire de la femelle est souvent extrêmement réduit et stérilisé ; dans ce cas, le partenaire mâle masculinise complètement le tractus génital somatique de la femelle (Witschi, 1936).

Oiseaux.— Les transplantations de gonade réalisées par Willier, etc., n'ont pas été suivies d'effet free-martin. Et. Wolff (1946) a récemment comblé cette lacune et a obtenu un véritable free-martinisme chez l'embryon de Poulet, grâce à des greffes intra-cœlomiques précoces (v. l'Introduction).

Mammifères. — Au cours d'expériences de transplantation de tissus embryonnaires de Rat sur des hôtes âgés de 4 à 38 jours, Moore et Price (1942) n'ont pu déceler aucune action sur la différenciation des gonoductes ni de la part de l'hôte (impubère), ni de la part des gonades embryonnaires, lorsqu'elles accompagnaient le tractus greffé. Mais dans ces essais, indépendamment du sexe de l'hôte ou du donneur, très

souvent les canaux de Wolff ont régressé et les canaux de Müller ont persisté; lorsque seuls les gonoductes ont été transplantés, le résultat est en accord avec celui de nos expériences de castration. Pourquoi le testicule embryonnaire, lorsqu'il était transplanté avec le tractus, n'a-t-il pas orienté dans le sens mâle la différenciation des gonoductes ? On peut se demander si les connexions vasculaires anormales ou les conditions dues à la greffe n'ont pas empêché le testicule de faire parvenir sa sécrétion aux gonoductes, qui ont évolué comme ils le font en l'absence de testicule.

Les expériences de castration du jeune Opossum faites par Moore n'ont pas conduit leur auteur aux mêmes conclusions que celles qui résultent de nos recherches sur le Lapin.

Un embryon de Lapin mâle castré avant le début de la différenciation sexuelle, n'acquiert pas les caractéristiques somatiques de son sexe. Lorsque la gonadectomie est effectuée pendant le cours de la différenciation sexuelle, ses effets dépendent de la date de l'opération; pratiquée trop tard, à 24 jours, elle n'altère plus sensiblement le cours de l'organogenèse génitale, qui est cependant loin d'être terminée. Si l'on considère plus spécialement le cas de la prostate, envisagé par Moore (1943), on note que, pour en supprimer tout développement, il est nécessaire de castrer les embryons de Lapin avant l'apparition de toute ébauche. Lorsque la gonadectomie a lieu à 23 jours, les ébauches déjà apparues continuent à s'allonger et à se ramifier — un peu moins cependant, en général, que dans les témoins.

Les petits Opossums castrés par Moore à 20 ou à 22 jours portent des bourgeons prostatiques simples et courts; ces ébauches continuent à se développer et à se ramifier sans qu'on puisse (en l'absence d'une étude quantitative précise) déceler de diminution nette et constante par rapport aux témoins (1). On peut donc conclure de ces observations que la prostate de l'Opossum déjà ébauchée à 20 jours continue à pousser en l'absence des gonades. Mais il nous semble qu'il serait nécessaire de castrer les petits Opossums plus jeunes avant d'admettre que, dans cette espèce, les gonades ne jouent aucun rôle dans l'histogenèse sexuelle. Rappelons, à ce sujet, les données chronologiques suivantes :

	Opossum	Lapin
Les canaux de Müller atteignent le sinus uro-génital à	9 ou 10 j.	20 j.
Premières différences entre les C. M. des deux sexes	9 ou 10 j.	20 j.
Apparition de la prostate	16 à 17 j.	21 j.
Date de la castration la plus précoce	20 j.	18 j. 19 h.

(1) Dans un cas dont l'étude histologique ne révélait pas de déficience sensible, l'étude quantitative faite au planimètre révèle une réduction de la prostate à 71 % de celle d'un témoin de la même portée.

On peut se demander d'autre part si, chez l'Opossum, d'autres glandes ne pourraient jouer un rôle vicariant après la gonadectomie. Ce n'est pas le cas de l'embryon de Lapin, mais il faut songer que le petit Opossum n'est pas un embryon : c'est un organisme qui a une vie de relation et qui s'alimente par la voie digestive. Sa surrénale est donc probablement en fonctionnement. Le jeune Triton est dans le même cas, mais aucune source hormonale extra-génitale ne vient suppléer les gonades après la castration (DE BEAUMONT). Des expériences de gonadectomie plus précoce sur l'Opossum résoudront les problèmes que posent encore les expériences de MOORE.

Nous rappellerons enfin que l'existence de la sécrétion testiculaire de l'embryon de Lapin, indiquée par les expériences de castration, est corroborée par le résultat des gonadectomies unilatérales, par le rôle vicariant des androgènes de synthèse chez les castrats, par l'action masculinisante, dans un cas au moins, d'une greffe testiculaire sur la femelle.

2. — RÔLE DES SÉCRÉTIONS GÉNITALES DANS LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE

Les glandes génitales sont déjà bien différenciées pendant que s'édifient les canaux de Müller dans les deux sexes; cette partie de l'organogenèse est-elle contrôlée par les gonades ? Une fois les deux sortes de gonoductes en place, par quel processus l'un d'eux disparaît-il alors que l'autre évolue ?

a) *Edification des canaux de Müller.* — Chez les Batraciens, les conduits mülleriens apparaissent dans les deux sexes d'une race différenciée de *Rana temporaria,* dans les mois qui suivent la métamorphose, bien que les testicules soient complètement organisés dès ce moment : la mise en place du canal correspond à la « self differentiating period », suivie de la « sex controlled period » (WITSCHI, 1929). Le propionate de testostérone peut empêcher ces canaux d'acquérir toute leur extension (FOOTE, 1941).

Chez le Poulet, le canal de Müller se développe très tôt (4e-8e jour). GAARENSTROOM (1939) a inhibé leur formation grâce à des injections précoces d'androstérone ou de déhydroandrostérone, et R. STOLL (1945) constate qu'à dose sub-toxique (3,25 mgr. le 3e jour), le propionate de testostérone peut les empêcher d'acquérir leur complète extension sans hâter leur régression.

Dans le cas des Mammifères, BISSONNETTE (1924) note que les canaux de Müller de l'embryon de Veau sont plus courts chez le mâle que chez la femelle dès le stade de 2,8 cm. Dans les petits Opossums de 9 à 10 jours, il existe une différence comparable, la partie postérieure des

conduits mülleriens est plus ou moins abortive chez le mâle. Il est possible que ces différences soient en rapport avec une sécrétion testiculaire inhibitrice précoce. Notons que le propionate de testostérone et d'autres androgènes administrés au jeune Opossum ou à l'embryon des Placentaires n'ont pas inhibé l'édification des canaux de Müller.

Il est donc probable que l'édification des canaux de Müller ne nécessite pas de stimulation gonadique, mais que ces canaux peuvent être sensibles plus ou moins précocement à certaines actions inhibitrices.

b) Différenciation sexuelle des gonoductes. — A la suite de quel mécanisme l'un des gonoductes seulement évolue-t-il dans chaque sexe ? Les free-martins n'apportent pas de réponse précise à cette question : la régression du canal de Müller pourrait être due aux altérations de l'ovaire ou à une inhibition directe par l'hormone du partenaire mâle ; le canal de Wolff pourrait persister parce qu'il n'est plus inhibé par l'ovaire modifié ou par ce qu'il est stimulé par l'hormone mâle.

D'après Bissonnette (1928), l'hormone du jumeau mâle pourrait inhiber directement le cortex ovarien et les canaux de Müller de la femelle ; mais, chose curieuse, le degré de transformation du free-martin est le même, qu'il soit uni à deux mâles ou à un seul, et que le vaisseau anastomotique soit volumineux ou grêle.

Pour Witschi (1939), la substance active sur le free-martin est la « médullarine » ; celle-ci n'agirait que sur l'ovaire, dont les modifications entraîneraient celles du tractus génital. Mais même en adoptant cette conception, il reste à préciser si l'ovaire a seulement subi une « castration hormonale », ou s'il est suffisamment masculinisé pour pouvoir sécréter une hormone mâle ?

Wiesner (1934-35), à la suite d'expériences de castration de jeunes Rats nouveau-nés, propose une théorie « monhormonale » de la différenciation sexuelle : la sécrétion testiculaire est nécessaire à l'embryon mâle pour que celui-ci puisse acquérir ses caractéristiques somatiques masculines ; la régression des canaux de Wolff et l'évolution des voies müllériennes de la femelle s'expliqueraient suffisamment par leur constitution génétique interne, sans nécessiter d'action hormonale.

Après les expériences de Greene, Burrill et Ivy (1938), et de Raynaud (1939), démontrant l'action morphogène de la folliculine sur le tractus génital de l'embryon mâle, on préféra une « théorie dihormonale » (cf. Greene, Burrill et Ivy (1939), les auteurs américains pensent même qu'il ne suffit probablement pas d'admettre l'intervention d'une hormone unique dans chaque sexe. Pour Raynaud (1942), chacun des deux sexes produirait une sécrétion qui assurerait l'évolution du canal homologue, le canal hétérologue involuant par suite de l'absence de la sécrétion correspondante.

Les expériences de castration de l'embryon de Lapin montrent qu'en réalité les deux sortes de gonoductes ont des potentialités différentes : quel que soit le sexe génétique de l'embryon, les canaux de Müller persistent s'ils ne sont pas inhibés par le testicule embryonnaire, et les canaux de Wolff régressent s'ils ne sont pas maintenus par le testicule embryonnaire, si bien qu'un embryon mâle castré prend une structure féminine. C'est ce qu'avait supposé Wiesner ; d'après l'hypothèse de Raynaud, au contraire, un castrat devrait être dépourvu de tout gonoducte.

Est-ce à dire qu'il faille revenir à une conception « monhormonale » de la différenciation sexuelle ? Les embryons de Lapins castrés assez jeunes portent des organes mülleriens moins gros que ceux des femelles normales. Il est donc probable que l'ovaire produit également une sécrétion morphogène, mais celle-ci joue sans doute un rôle plus limité que la sécrétion testiculaire. Il sera nécessaire d'étudier, d'une manière plus complète que nous ne l'avons fait jusqu'à présent, la physiologie ovarienne fœtale, et en particulier de pratiquer des castrations plus précoces. D'autre part, constater que les ovaires ne sont pas indispensables à la régression des canaux de Wolff par exemple, ne prouve pas que normalement ils ne jouent aucun rôle : il pourrait y avoir une « double assurance ». Il serait intéressant de connaître les résultats de la castration embryonnaire dans une espèce qui possède un vagin sinusaire : l'ovaire est-il nécessaire pour que celui-ci se détache du sinus uro-génital ? Certains cas d'aplasie ovarienne congénitale rendent cette hypothèse peu probable.

c) *Prostate et organes génitaux externes.* — La castration de l'embryon montre que le développement des glandes prostatiques est sous la dépendance de la sécrétion testiculaire ; une gonadectomie suffisamment précoce en prévient complètement la différenciation, un androgène peut pallier à l'absence testiculaire. Les organes génitaux externes mâles sont, eux aussi, conditionnés par le testicule.

Or, ces deux types d'organes ne sont pas masculinisés dans les free-martins. Ni Lillie, ni Bissonnette, ni Buyse (1936), n'ont observé de prostate dans les free-martins même fortement masculinisés. Seuls Frazer Roberts et Greenwood (1928) signalent l'existence d'une prostate dans un cas extrêmement virilisé, mais sans examen histologique. Les organes génitaux externes, généralement indemnes, sont parfois hypertrophiés et modifiés, mais ils n'atteignent jamais une structure entièrement masculine (cf. Buyse, 1936).

Pour quelle raison ces organes ne répondent-ils pas dans le free-martin ? S'agit-il d'une question de temps ? D'après Bissonnette (1924), les canaux de Müller du mâle régressent entre 5,1 cm. et 7 cm.,

la prostate apparaît vers 5,1 cm.; or, les canaux de Müller du free-martin régressent un peu plus tard que ceux du mâle. Il semble donc que l'agent masculinisant agit encore dans le free-martin au moment où la région prostatique pourrait réagir.

Enfin, dans certaines espèces, il existe une prostate femelle. Se développe-t-elle sous l'action d'androgènes sécrétés par l'ovaire fœtal, ou produits par l'organisme maternel et parvenant au fœtus par la voie placentaire, ou sous l'influence de facteurs génétiques locaux ? La seconde de ces hypothèses paraît la moins probable (cf. Mahoney, 1942).

3. — mode d'action des sécrétions génitales

L'action des sécrétions génitales embryonnaires dans la différenciation du sexe présente certaines particularités par rapport aux actions hormonales connues chez l'adulte. Elle ne se traduit pas simplement par une croissance conditionnée réversible des organes récepteurs, mais elle détermine des modifications histogénétiques irréversibles. Ainsi, par exemple, le canal de Müller peut être « inhibé » définitivement, le canal de Wolff « stabilisé » suivant la terminologie d'Et. Wolff (1938) ; en l'absence de la sécrétion testiculaire, ce canal est appelé à régresser; après sa stabilisation, il persiste pour la vie entière de l'animal. Par là, l'effet des sécrétions sexuelles de l'embryon s'apparente à un effet inducteur. Les hormones sexuelles agissent également de cette manière; ce mode d'action particulier tient à la succession d'une phase de réceptivité et d'une phase de détermination irréversible de l'ébauche fœtale. Dans l'embryon de Lapin, la limite entre ces deux phases se place à l'âge de 23 jours environ pour le canal de Wolff.

En outre, le testicule n'a pas besoin d'agir jusqu'à la fin de l'organogenèse du récepteur pour en déterminer la différenciation complète. A 24 jours, les canaux de Wolff du mâle sont encore peu avancés dans leur évolution, la prostate est très peu développée à 23 jours; malgré la castration, ces structures poursuivent leur différenciation; la stimulation initiale qu'ils ont subie jusque-là suffit à assurer leur développement ultérieur. Doit-on admettre que l'organisme a pu accumuler une réserve de la sécrétion testiculaire, ou que des sécrétions extra-gonadiques peuvent pallier à l'absence des testicules ? Cela semble peu probable : ainsi, dans les embryons castrés à 23 jours, une partie des canaux de Wolff régresse, alors qu'une autre continue sa croissance, et la prostate n'est pas arrêtée; d'autre part, dans son étude quantitative sur l'embryon de Rat, Wells note des différences de volume des annexes déjà 50 à 60 heures après la castration, peu avant le terme Nous supposons que l'action de la sécrétion embryonnaire entraîne une

« détermination » de l'ébauche, et que les différentes ébauches ne sont pas toutes déterminées en même temps.

Mais, en plus de cette détermination, la sécrétion testiculaire exerce également une stimulation de croissance des ébauches, comparable à celle que manifestent les hormones chez l'adulte.

Les observations faites sur l'embryon de Lapin paraissent donc en accord avec la conception exprimée par Et. Wolff (1938) à propos de l'embryon de Poulet : pour qu'un gonoducte évolue et soit « stabilisé » définitivement, il n'a « besoin que d'une « impulsion » qui doit s'exercer en temps utile et qui représente un processus unique au cours du développement ». Il peut être par ailleurs l'objet d'une stimulation de croissance, de nature hormonale.

Enfin, l'action de la sécrétion testiculaire s'est montrée relativement localisée ou unilatérale. Faut-il admettre que, comme les inducteurs actifs aux stades pré-vasculaires, cette substance diffuse à travers les tissus plutôt que d'emprunter la voie sanguine ? Rien ne permet de l'affirmer. Dans certains cas de castration unilatérale, le testicule a agi intensément sur les organes génitaux externes, et faiblement sur une partie des canaux de Wolff situés du côté opposé, mais à une distance bien plus faible. La disposition de la vascularisation longitudinale des gonoductes explique peut-être l'action relativement localisée du testicule.

La sécrétion testiculaire passe-t-elle dans la circulation générale ? Nous pensons revenir ultérieurement sur cette question en réalisant des parabioses entre embryons plus jeunes que ceux sur lesquels nous avons déjà opéré (23 j., cf. A. Jost, 1946 *b*).

4. — NATURE DES SÉCRÉTIONS EMBRYONNAIRES

Des sécrétions génitales interviennent sans doute au cours de trois périodes du développement sexuel de tout individu : 1° différenciation des gonades; 2° différenciation du tractus somatique; 3° épanouissements des caractères sexuels secondaires. Les sécrétions actives à ces trois périodes sont-elles les mêmes, ou trois sortes de sécrétions différentes se succèdent-elles ?

Witschi estime que les facteurs qui dirigent l'organogenèse des gonades sont des substances inductrices particulières, la cortexine et la médullarine, différentes des hormones sexuelles proprement dites, responsables de la différenciation somatique. Ces substances seraient de nature protéique : Witschi trouve un argument en faveur de cette conception dans certaines expériences de parabiose entre genres différents d'Urodèles, qui paraissent révéler une spécificité taxonomique des inducteurs sexuels (Witschi et Mc Curdy, 1943). Gallien (1944) pense également

que tous les caractères sexuels somatiques sont sous la dépendance des hormones sexuelles, différentes des inducteurs gonadiques.

Pour Et. Wolff (1946), les sécrétions génitales intervenant au cours des différentes périodes de la vie sont de même nature, ce sont des stéroïdes identiques ou du moins voisins. La similitude des effets, sur l'embryon de Poulet, soit de greffes de gonades embryonnaires, soit de faibles doses d'hormones sexuelles, parle en faveur de cette manière de voir.

Une troisième hypothèse est possible : il se pourrait que l'embryon produisît une sécrétion différente de celle de l'adulte et susceptible de diriger à la fois l'organogenèse gonadique et somatique.

a) La sécrétion testiculaire responsable de la différenciation sexuelle somatique est-elle identique à celle que produit le testicule adulte ? On a surtout analysé l'action sur l'embryon des hormones sexuelles synthétiques. Or, si chez les Batraciens le propionate de testostérone inhibe complètement les canaux de Müller, plus même que ne le font les testicules du mâle (Gallien, 1944), et si divers androgènes font régresser les oviductes des Oiseaux (Wolff, 1936, 1938), chez les Mammifères on n'a jamais réussi à inhiber les dérivés mülleriens d'une manière constante avec les différents stéroïdes utilisés jusqu'à présent. Dans nos expériences sur l'embryon castré, nous n'avons pas réussi non plus, jusqu'à maintenant, à provoquer l'inhibition *totale* de ces voies. Il s'agit peut-être d'une question de dose, étant donné qu'il semble plus facile d'obtenir la persistance des conduits wolffiens que la régression des voies mülleriennes. On ne peut rien affirmer pour le moment, il faut attendre de nouvelles recherches ; mais ce point mérite d'être souligné puisqu'il établit, jusqu'à nouvel ordre, une différence importante entre les facteurs embryonnaires et les hormones sexuelles.

En ce qui concerne certains effets encore inexplicables des hormones sexuelles sur l'embryon (actions paradoxales, etc.), il est nécessaire de faire quelques remarques.

On n'a jamais, avant nous, étudié l'action de ces hormones sur l'embryon castré. Or, la sécrétion des gonades fœtales peut venir interférer avec le traitement hormonal.

D'autre part, il faut tenir compte des limites quantitatives de l'action hormonale, l'endocrinologie sexuelle l'a montré amplement, et, lorsqu'il s'agit d'embryologie, de la chronologie précise du développement (1).

(1) Injecté en fin de gestation à la Chatte, le propionate de testostérone provoque l'hypertrophie utérine des embryons femelles. Il ne s'agit pas là d'un effet paradoxal, au sens qu'on a donné à ce terme en embryologie génitale, mais d'une réaction fonctionnelle : dès la fin de la vie embryonnaire, l'utérus de la Chatte réagit à l'hormone mâle comme il le fait chez l'adulte (R. Courrier et G. Gros, 1938).

Enfin, il n'est pas certain que les sécrétions embryonnaires soient identiques à aucun des stéroïdes éprouvés jusqu'à présent.

b) Les sécrétions intervenant dans le modelage du tractus somatique sont-elles identiques à celles qui dirigent l'organogenèse de la gonade ? Malgré les faits expérimentaux apportés par les auteurs, il n'est pas encore possible de répondre à cette question. Rappelons seulement que, dans le cas du free-martin, Bissonnette (1928) a pensé que l'hormone mâle pourrait à la fois inhiber le cortex ovarien et les canaux de Müller de la femelle.

c) Enfin, dans la comparaison entre la sécrétion du testicule embryonnaire et du testicule adulte, il convient de faire une remarque au sujet du mode de fonctionnement du premier. Il semble que l'hypophyse ne soit pas nécessaire à une différenciation sexuelle normale : cas de certains Mammifères acéphales spontanés (Ancel, 1937), de l'embryon de Poulet (Wolff et Stoll, 1937 ; Fugo, 1939, 1940) et de la Souris (A. Raynaud, 1943). Fugo estime même à ce sujet que la différenciation du tractus génital ne nécessite pas d'hormone sécrétée par les gonades. En réalité, il semble que le testicule embryonnaire soit capable de produire sa sécrétion sans recevoir de stimulation hypophysaire (1) ; on peut ajouter qu'un fragment testiculaire ne paraît pas subir chez l'embryon d' « hypertrophie sécrétoire compensatrice ».

On pourrait alors se demander si cette différence dans le mode de fonctionnement des glandes fœtale et adulte ne correspond pas à une différence de nature de la sécrétion.

Mais, par ailleurs, d'autres recherches ont montré que le testicule embryonnaire est capable de répondre par une hypertrophie à une stimulation gonadotrope (Aron, 1933 ; Wells, 1946 *b*, etc.), au moins en fin de gestation. Aron signale même que les vésicules séminales de l'embryon de Cobaye de 80 mm. augmentent de volume après l'action des gonado-stimulines. Dans ce cas, la quantité de sécrétion du testicule fœtal aurait donc été contrôlée par une hormone hypophysaire.

En conclusion, on ne peut encore avancer de donnée certaine sur la nature des sécrétions des gonades fœtales ; cet important problème nécessite de nouvelles recherches.

(1) Le fait a été nettement démontré par Humphrey (1933) pour les Amblystomes.

RÉSUMÉ

1° Une technique de castration chirurgicale de l'embryon intra-utérin est mise au point.

2° La castration du mâle est suivie d'effets sur l'organogenèse génitale qui dépendent de la date de l'opération :

Castration à 24 jours. — L'histogenèse masculine se poursuit.

Castration à 23 jours. — Les canaux déférents et les ampoules déférentielles manquent à l'embryon.

Castration avant 21 jours. — Les canaux de Wolff régressent totalement; les canaux de Müller persistent et peuvent se différencier en oviducte, utérus et vagin. La prostate est arrêtée dans son développement ou complètement absente si l'on a opéré avant le début de la différenciation sexuelle somatique (19 jours). Les organes génitaux externes prennent un facies féminin.

3° La castration de la femelle n'empêche pas celle-ci d'acquérir une structure féminine. Pratiquée à 23 jours, elle n'est suivie d'aucun effet sensible; pratiquée à 21 jours, elle entraîne une diminution de volume des organes müllériens, qui sont sensiblement égaux dans les embryons des deux sexes castrés assez tôt.

4° Les effets de la castration de l'embryon mâle sont bien dus à l'absence de la sécrétion testiculaire et non au traumatisme opératoire :

a) Après une castration unilatérale, les organes génitaux externes et la prostate sont normaux, et le testicule unique peut agir sur le canal de Wolff situé du côté opposé. Dans certains cas, le testicule unique exerce une action relativement localisée ou unilatérale.

b) Dans un cas, une greffe testiculaire faite sur une femelle de 20 jours a masculinisé le tractus génital de cet embryon.

c) On peut pallier à l'absence testiculaire, en ce qui concerne le développement des canaux de Wolff, de la prostate et des organes génitaux externes, en implantant un cristal d'androgène sur le mâle castré. Mais, dans ces essais, les canaux de Müller n'ont pas été complètement inhibés.

5° En conclusion, par sa sécrétion, le testicule embryonnaire est le principal responsable des différences qui distinguent les deux sexes.

6° Ces résultats sont discutés et rapprochés des observations antérieures.

Ces « Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de Lapin » ont été présentées, comme Thèse de Doctorat ès Sciences, devant la Faculté des Sciences de l'Université de Paris, le 2 juillet 1947.)

ANNEXE

TAILLE DES EMBRYONS DE LAPIN

(Chaîne, *1911, cité d'après* Tourneux).

6e jour	0,25 mm.	18e jour	23,6 mm.
7e »	1,7 »	19e »	26 »
8e »	2,3 »	20e »	30 »
9e »	4,4 »	21e »	37,7 »
10e »	5,2 »	22e »	47 »
11e »	5,9 »	23e »	54 »
12e »	6,9 »	24e »	62 »
13e »	9 »	25e »	70 »
14e »	11 »	26e »	75 »
15e »	13 »	27e »	80 »
16e »	15,8 »	28e »	88 »
17e »	20,1 »	29e »	97 »

30e jour (naissance), 112 mm.

BIBLIOGRAPHIE

Ancel (P.), 1937. — Sur le rôle de l'hypophyse et de la thyroïde dans le développement embryonnaire des Vertébrés amniotes. *Colloque Singer-Polignac,* pp. 185 à 200. Paris, Hermann, édit.

Aron (M.), 1933. — Injection d'extrait pré-hypophysaire au fœtus de Cobaye *in utero.* Action sur les glandes génitales. *C. R. Soc. Biol.,* **113**, 1069.

Atsumi (J.), 1939. — Research on the secretion of sex hormones during embryonic stage. *J. Chosen Med. Ass.* (Japon), **29**, 1544 (résumé anglais, p. 251 du n° 8).

Bascom (K. F.), 1923. — The interstitial cells of the gonads of cattle, with especial reference to their embryonic development and significance. *Am. J. Anat.,* **31**, 223-259.

Bissonnette (T. H.), 1924. — The development of the reproductive ducts and canals in the free-martin with comparison of the normal. *Am. J. Anat.,* **33**, 267-347.

— 1928. — Notes on multiples pregnancies in cattle with special reference to three cases of prenatal triplets and the free-martin involved. *Am. J. Anat.,* **42**, 29-60.

Bors (E.), 1925. — Die methodik der intrauterinen Operation am überlebendem Säugetierfœtus. *Arch. Entw. Mech.,* **105**, 655.

Bouin (P.) et Ancel (P.), 1903. — Sur la signification de la glande interstitielle du testicule embryonnaire. *C. R. Soc. Biol.,* **55**, 1682.

Burrill (M. W.) et Greene (R. R.), 1940. — Further studies on the andromimetic function of the immature male rat adrenal. *Endocrinology,* **26**, 645.

Burrill (M. W.), Greene (R. R.) et Ivy (A. C.), 1941. — A case of spontaneous intersexuality in the Rat. *Anat. Rec.,* **81**, 99.

Buyse (A.), 1936. — A case of extreme sex modification in an adult bovine free-martin. *Anat. Rec.,* **66**, 43.

Courrier (R.) et Gros (G.), 1938. — Influence du propionate de testostérone sur l'utérus. *C. R. Soc. Biol.,* **127**, 921.

Danforth (C. H.), 1927. — A gynandromorph mouse. *Anat. Rec.,* **53**, 32.

De Beaumont (J.), 1933. — La différenciation sexuelle dans l'appareil urogénital du Triton et son déterminisme. *Arch. Entw. Mech.,* **129**, 120-179.

FEKETE (E.), 1937. — A case of lateral hermaphrodism in Mus musculus. *Anat. Rec.*, **69**, 151.
FRASER ROBERTS (J. A.) et GREENWOOD (A. W.), 1928. — An extreme free-martin and a free-martin like condition in the sheep. *Journ. Anat.*, **63**, 87.
FUGO (N. W.), 1940. — Effects of hypophysectomy in the chick embryo. *J. Exp. Zool.*, **85**, 271-298.
GAARENSTROOM (J. H.), 1939. — Action of sex hormones on the development of the müllerian duct of the chick embryo. *J. Exp. Zool.*, **82**, 31.
GALLIEN (L.), 1944. — Recherches expérimentales sur l'organogenèse sexuelle chez les Batraciens Anoures. *Bull. Biol. de France et Belgique*, **78**, 257-359.
GREENE (R. R.), BURRILL (M. W.) et IVY (A. C.), 1939. — Experimental intersexuality : the effect of antenatal androgens on sexual development of female Rats. *Am. J. Anat.*, **65**, 415.
HOWARD (E.), 1939. — Effects of castration on the seminal vesicles as influenced by age, considered in relation to the degree of development of the adrenal X zone. *Am. J. Anat.*, **65**, 105.
HUMPHREY (R. R.), 1933. — Gonadal antagonism in Amblystoma tigrinum following extirpation of the pars buccalis of the hypophysis in embryonic stage. *Anat. Rec.*, **55**, suppl., p. 60.
JAFFE (H. L.) et PAPANICOLAOU (G. N.), 1927. — A case of hermaphrodismus verus lateralis in a guinea pig. *Anat. Rec.*, **36**, 205.
JOLLY (J.) et LIEURE (C.), 1938. — Recherches sur la culture des œufs de Mammifères. *Arch. d'Anat. micr.*, **34**, 307.
JOST (A.), 1946 *a*. — Sur la différenciation sexuelle de l'embryon de Lapin. I. Remarques au sujet de certaines opérations chirurgicales sur l'embryon. *C. R. Soc. Biol.*, **140**, 461.
— 1946 *b*. — Id. II. Expériences de parabiose. *C. R. Soc. Biol.*, **140**, 463.
— 1946 *c*. — Castration de l'embryon femelle de Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, **140**, 774.
— 1946 *d*. — Castration de l'embryon mâle de Lapin. Données préliminaires. *C. R. Soc. Biol.*, **140**, 938.
— 1947 *a*. — Sur les effets de la castration précoce de l'embryon mâle de Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, **141**, 126.
— 1947 *b*. — Sur les dérivés müllériens d'embryons de Lapin des deux sexes castrés à 21 jours. *C. R. Soc. Biol.*, **141**, 135.
— 1947 *c*. — Action de la testostérone sur l'embryon mâle castré de Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, **141**, 275.
MAHONEY (J. J.), 1942. — Genetic and hormonal determination of prostate development in the female rat. *J. Exp. Zool.*, **90**, 413.
MAYER (AUG.), 1915. — Ueber den Einfluss des Eierstocks auf das Wachstum des Uterus in der Foetalzeit und in der Kindheit. *Zeitschr. Geburtshülfe und Gynäk.*, **77**, 279.
MOORE (C. R.), 1941 *a*. — On the role of sex hormones in sex differentiation in the Opossum *(Didelphys virginiana)*. *Physiol. Zool.*, **14**, 1-47.
— 1941 *b*. — Embryonic differentiation of Opossum prostate following castration, and response of the juvenile gland to hormones. *Anat. Rec.*, **80**, 315.
— 1943. — Sexual differentiation in the Opossum after early gonadectomy. *J. Exp. Zool.*, **94**, 415-461.
— 1944. — Gonad hormones and sex differentiation. *The Amer. Naturalist*, **78**, 97-130.
MOORE (C. R.) et PRICE (D.), 1942. — Differentiation of embryonic reproductive tissues of the rat after transplantation into postnatal hosts. *J. Exp. Zool.*, **90**, 229-265.
NICHOLAS (J. S.), 1925. — Notes on the application of experimental methods upon mammalian embryos. *Anat. Rec.*, **31**, 385.
RAYNAUD (ALB.), 1942. — Modification expérimentale de la différenciation sexuelle des embryons de Souris par action des hormones androgènes et œstrogènes. *Act. Scient. et Ind.*, n^{os} 925 et 926. Paris, Hermann, édit.
— 1943. — Hypophyse et développement embryonnaire des Vertébrés. *Bull. Soc. Zool. Franc.*, **68**, 131.

RAYNAUD (A.) et FRILLEY (M.), 1946. — Irradiation au moyen des rayons X, des ébauches des glandes génitales de l'embryon de Souris au quinzième jour de la vie intra-utérine. *C. R. Ac. des Sc.*, **223**, 1187.
REYNOLDS (S.), 1939. — *Physiology of the uterus*. New-York, Hoeber, édit.
STOLL (R.), 1945. — Sur les processus hormonaux qui conditionnent l'évolution des canaux de Müller de l'embryon de Poulet. Recherches sur l'action du propionate de testostérone. *C. R. Soc. Biol.*, **139**, 283.
WELLS (L. J.), 1946 *a*. — Effects of injections of equine gonadotrophic substances upon the gonads and adrenals of fetal rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **62**, 250.
— 1946 *b*. — Effects of androgen upon reproductive organs of normal and castrated fetuses with notes on adrenalectomy. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **63**, 417.
WIESNER (B. P.), 1934-1935. — The postnatal development of the genital organs in the albino Rat, with a discussion of a new theory of sexual differentiation. *Journ. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, **41**, 867, et **42**, 8.
WILLIER (B. H.), RAWLES (M. E.) et KOCH (F. C.), 1938. — Biological differences in the action of synthetic male hormone on the differentiation of sex in the chick embryo. *Proc. Nat. Ac. Sc. U. S. A.*, **24**, 176-182.
WITSCHI (E.), 1929. — Studies on sex differentiation and sex determination in amphibians, III. *J. Exp. Zool.*, **54**, 157.
— 1936. — Maturity and secondary sex characters in adult parabiotic twins of salamanders. *Anat. Rec.*, **67**, suppl. 91.
— 1939. — Modification of the development of sex in lower Vertebrates and in Mammals. Chap. IV, in ALLEN : *Sex and internal secretions*, Baltimore.
WITSCHI (E.) et MC CURDY (H. M.), 1943. — Sex differentiation in heterogenous parabiotic twins (*Ambystoma* × *Triturus*). *Essays in Biol.*, Univ. California Press, pp. 657-664.
WOLFF (BR.), 1919. — Ueber experimentelle Erzeugung abdominaler Schwangerschaften und über die Möglichkeit operativer Eingriffe beim lebende Säugetierfoetus. *Beitr. Path. Anat.*, **85**, 423.
WOLFF (ET.), 1938. — L'action des hormones sexuelles sur les voies génitales femelles des embryons de Poulet. *Trav. Stat. Zool. Wimereux*, **13**, 825.
— 1946. — Recherches sur l'intersexualité expérimentale produite par la méthode des greffes de gonades à l'embryon de Poulet. *Arch. Anat. micr. et Morph. exp.*, **36**, 69-90.
WOLFF (ET.) et STOLL (R.), 1937. — Le rôle de l'hypophyse dans le développement embryonnaire du Poulet, d'après l'étude des cyclocéphales expérimentaux. *C. R. Soc. Biol.*, **176**, 1215.
WOMACK (E. R.) et KOCH (F. C.), 1932. — Studies on extraction of testicular hormone from tissues and its quantitative distribution therein. *Endocrinology*, **16**, 267.

Erratum. — Dans la première partie, p. ~~188~~, ligne 12, lire « l'étranglement latéral du vagin... », et non « l'étranglement latéral du sinus... ».

Soulisse-Martin, Imprimeur, Niort.
Dépôt légal, 2e trimestre 1948. N° d'ordre : 101.
Masson et Cie, Editeurs, Paris.
Dépôt légal, 2e trimestre 1948. N° d'ordre : 792.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

LA PHÉNOGÉNÉTIQUE DU SEXE CHEZ LES VERTÉBRÉS

Vu et approuvé :
Paris, le 29 juin 1947.
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Jean CABANNES.

Vu
et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean CABANNES.